



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Oramorph (siarczan morfiny)**

we wskazaniu:

**nowotwory złośliwe, neuralgia popółpaścowa
przewlekła, wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy
typu I – odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II
– kausalgia**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.0.6.2023

Data ukończenia: 28 czerwca 2023 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy L.Molteni & C.dei F.Ili Alitti Società di Esercizio S.p.A.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem L.Molteni & C.dei F.Ili Alitti Società di Esercizio S.p.A. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: L.Molteni & C.dei F.Ili Alitti Società di Esercizio S.p.A.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy)

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

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

Wykaz wybranych skrótów

AE	Analiza ekonomiczna
AEs	Zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	Analiza kliniczna
AR	Analiza racjonalizacyjna
AUC	Pole powierzchni pod krzywą (ang. Area Under The Curve)
AUC 0-∞	Pole pod krzywą (ang. Area Under the Curve), stężenie w osoczu – czas od czasu zero do nieskończoności
AUC 0-t	Pole pod krzywą (ang. Area Under the Curve), stężenie w osoczu – czas od czasu zero do ostatniego zaobserwowanego stężenia w osoczu
AUCT	Średnie stężenie morfiny w przedziale czasu (ang. Average Concentration Over a Time Interval)
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
bd	Brak danych
BIA	Analiza wpływu na budżet
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CAVG	Średnie stężenie w osoczu (ang. Average Concentration)
CD	Cena detaliczna
CEA	Analiza kosztów efektywności
CER	Współczynnik kosztów efektywności (ang. cost effectiveness ratio)
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. confidence interval)
CMA	Analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
Cmax	Maksymalne stężenie w osoczu (ang. Maximal Plasma Concentration)
CUA	Analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
CUR	Współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio)
CV	Współczynnik zmienności (ang. Coefficient of Variation)
CZN	Cena zbytu netto
DDD	Określona dawka dobową / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
GAD-7	Kwestionariusz uogólnionego zaburzenia lękowego (ang. Generalized Anxiety Disorder-7)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	Hazard względny (ang. hazard ratio)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
IQR	Rozstęp kwartylny (ang. interquartile range)

IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. intention-to-treat)
Ka	Współczynnik adsorpcji
KBDIL	Kwestionariusz stanu zdrowia (ang. King's Brief Interstitial Lung Disease)
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2022 r., poz. 2301 z późn. zm.)
LY	Lata życia (ang. life years)
MD	Różnica średnich (ang. mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
Nd	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	Liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
NNT	Liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
OR	Iloraz szans (ang. odds ratio)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	Produkt krajowy brutto
PLC	Placebo
PO	Poziom odpłatności
PPI	Skala natężenia bólu (ang. Present Pain Intensity)
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RD	Różnica ryzyka (ang. risk difference)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2023 r., poz. 545)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
RR	Ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
SD	Odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SE	Błąd standardowy (ang. standard error)
SM	Siarczan morfiny
SMC	Scottish Medicines Consortium
SR	Przedłużone uwalnianie
T1/2	Okres półtrwania (ang. Half-Life)

Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
Tmax	Czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu (ang. Time to Maximum Plasma Concentration)
UCZ	Urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.)
VAS	Wizualna skala analogowa (ang. Visual Analog Scale)
WDŚ	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	Wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	12
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	14
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	16
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	16
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	23
3.5. Refundowane technologie medyczne	23
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	25
4. Ocena analizy klinicznej	26
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	26
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	26
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	28
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	30
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	35
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	38
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	39
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	39
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	39
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	43
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	47
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	47

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	50
4.3.	Komentarz Agencji	51
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	55
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	55
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy	55
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	55
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	58
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	58
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	58
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	58
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	61
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	62
5.3.2.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	63
5.3.3.	Obliczenia własne Agencji	63
5.4.	Komentarz Agencji	64
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	66
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	66
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	66
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	67
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	68
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	70
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	71
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	72
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	73
6.4.	Komentarz Agencji	73
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	75
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	76
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	77
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	78
11.	Kluczowe informacje i wnioski	79
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	85
13.	Źródła.....	86
14.	Załączniki.....	88

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 13.03.2023
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.2319.2022.5.WMO

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Oramorph, siarczan morfiny, krople doustne, roztwór, 20 mg/ml, 1 butelka 20 ml, GTIN: 05909991436902
- Wnioskowane wskazanie:
nowotwory złośliwe, neuralgia popółpaścowa przewlekła, wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I – odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kausalgia

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

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

Deklarowany poziom odpłatności:

- 30% odpłatności dla wskazań: neuralgia popółpaścowa przewlekła; wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I – odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kausalgia
- bezpłatnie dla wskazania: nowotwory złośliwe

Proponowana cena zbytu netto:

- Oramorph, siarczan morfiny, krople doustne, roztwór, 20 mg/ml, 1 butelka 20 ml –

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

L. Molteni & C. dei F.lli Alitti Società di Esercizio S.p.A.
Strada Statale 67, Tosco Romagnola
50018 Scandicci (FI)
Włochy

Wnioskodawca

L.Molteni & C.dei F.lli Alitti Società di Esercizio S.p.A.
Strada Statale 67, Tosco Romagnola Frazione Granatieri
CAP 50018 Scandicci (FI)
Włochy

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 13.03.2023 r., znak PLR.4500.2319.2022.5.WMO (data wpływu do AOTMiT 13.03.2023 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Oramorph (siarczan morfiny), krople doustne, roztwór, 20 mg/ml, 1 butelka 20 ml, GTIN: 05909991436902

we wskazaniu: nowotwory złośliwe, neuralgia popółpaścowa przewlekła, wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I – odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kaulgalgia.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 12.05.2023 r., znak OT.423.0.6.2023.4.KO. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 31.05.2023 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Oramorph (siarczan morfiny) w leczeniu bólu w przebiegu nowotworów złośliwych, neuralgii popółpaścowej przewlekłej, wieloobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kaulgalgia, ██████████, Kraków, marzec 2023 / aktualizacja – maj 2023
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Oramorph (siarczan morfiny) w leczeniu bólu w przebiegu nowotworów złośliwych, neuralgii popółpaścowej przewlekłej, wieloobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kaulgalgia, ██████████, Kraków, marzec 2023 / aktualizacja – maj 2023
- Analiza ekonomiczna dla leku Oramorph (siarczan morfiny) w leczeniu bólu w przebiegu nowotworów złośliwych, neuralgii popółpaścowej przewlekłej, wieloobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kaulgalgia, ██████████, Kraków, marzec 2023 / aktualizacja – maj 2023
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Oramorph (siarczan morfiny) w leczeniu bólu w przebiegu nowotworów złośliwych, neuralgii popółpaścowej przewlekłej, wieloobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kaulgalgia, ██████████, Kraków, marzec 2023 / aktualizacja – maj 2023
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Oramorph (siarczan morfiny) w leczeniu bólu w przebiegu nowotworów złośliwych, neuralgii popółpaścowej przewlekłej, wieloobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kaulgalgia, ██████████, Kraków, marzec 2023 / aktualizacja – maj 2023
- Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Oramorph (siarczan morfiny) w leczeniu bólu w przebiegu nowotworów złośliwych, neuralgii popółpaścowej przewlekłej, wieloobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kaulgalgia, zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie ws. niespełnienia wymagań minimalnych, Kraków, maj 2023

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Oramorph, siarczan morfiny, krople doustne, roztwór, 20 mg/ml, 1 butelka 20 ml, GTIN: 05909991436902	
Kod ATC	N02AA0 – leki przeciwbólowe, naturalne alkaloidy opium,	
Substancja czynna	siarczan morfiny	
Wnioskowane wskazanie	nowotwory złośliwe, neuralgia popółpaścowa przewlekła, wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I – odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kaulalgia	
Dawkowanie	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 siarczanu /kg masy ciała.	
	Wiek (masa ciała)	Dawka
	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 w wieku 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. Dawkę określa się, zliczając krople z butelki o pojemności 20 ml (1 kropla = 1,25 mg morfiny siarczanu):	
	<ul style="list-style-type: none"> • 4 krople = 5 mg morfiny siarczanu • 8 kropli = 10 mg morfiny siarczanu • 16 kropli = 20 mg morfiny siarczanu • 24 krople = 30 mg morfiny siarczanu 	
	Po odmierzeniu leku należy zamknąć butelkę zakrętką. Lek Oramorph nie jest przeznaczony do długotrwałego leczenia. 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.	
Droga podania	Doustnie	
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Brak informacji w ChPL o mechanizmie działania	

Źródło: ChPL Oramorph

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 września 2020 r., URPLWMiPB Numer pozwolenia: 26018 (procedura wzajemnego uznania (ang. Mutual Recognition Procedure – MRP))
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Silny ból lub ból nieustępujący po lekach przeciwbólowych o słabszym działaniu, w szczególności ból nowotworowy.
Status leku sierocego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	Nie dotyczy

Zródło: ChPL Oramorph, URPLWMiPB: <https://rejestrwymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>

Wnioskowaną interwencję stanowi produkt leczniczy Oramorph w postaci kropli doustnych (roztwór o stężeniu 20 mg/ml) zawierający siarczan morfiny o niezmodyfikowanym (natychmiastowym) uwalnianiu.

Zgodnie z informacją przekazaną przez wnioskodawcę w związku z pismem w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych, produkt leczniczy Oramorph w postaci kropli doustnych (roztworu o stężeniu 20 mg/ml) został dopuszczony do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej w ramach Procedury wzajemnego uznania (ang. Mutual Recognition Procedure; MRP), która jest stosowana w przypadku, gdy dany produkt leczniczy został już dopuszczony do obrotu w jednym z państw członkowskich Unii Europejskiej (UE) i podmiot odpowiedzialny chce go zarejestrować w kolejnym państwie z Unii Europejskiej, tj. w państwie zainteresowanym. Ocena danego produktu leczniczego w państwie zainteresowanym odbywa się na podstawie raportu oceniającego, przygotowanego przez państwo referencyjne (...)

Jednocześnie w ramach procedury wzajemnego uznania, ubiegano się o rejestrację wnioskowanej interwencji w Chorwacji, Czechach oraz Słowenii. Aplikacja przeprowadzona była w oparciu o zasady ugruntowanego zastosowania medycznego (ang. Well Established-Use Application), które mogą być zastosowane, gdy aktywny składnik leku był stosowany przez ponad 10 lat, a jego skuteczność i bezpieczeństwo zostały dobrze ustalone. W takich przypadkach wniosek o dopuszczenie do obrotu może opierać się na wynikach z literatury naukowej (...).

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Lek Oramorph nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

Co więcej leki zawierające substancję czynną siarczan morfiny nie były dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> Oramorph, siarczan morfiny, krople doustne, roztwór, 20 mg/ml, 1 butelka 20 ml – [REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
Poziom odpłatności	<ul style="list-style-type: none"> 30% odpłatności dla wskazań: neuralgia popółpaścowa przewlekła; wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I – odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kaulalgia bezpłatnie dla wskazania: nowotwory złośliwe
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
[REDACTED]	[REDACTED]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	nowotwory złośliwe, neuralgia popółpaścowa przewlekła, wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I – odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kausalgia
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	nie dotyczy

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z ChPL, produkt leczniczy Oramorph (siarczan morfiny) jest wskazany do stosowania u dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia w leczeniu silnego bólu nieustępującego po lekach przeciwbólowych o słabszym działaniu, w szczególności bólu nowotworowego.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne obejmuje leczenie bólu w nowotworach złośliwych, neuralgii popółpaścowej przewlekłej, wieloobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu I – odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kausalgia, a więc stanowi zawężenie wskazania rejestracyjnego dla leku Oramorph.

Wskazanie refundacyjne dla produktu Oramorph pokrywają się ze wskazaniami objętymi refundacją dla produktu leczniczego Sevredol 20 mg, tabletki doustne o niemodyfikowanym uwalnianiu, z różnicą dotyczącą pacjentów w wieku od 1. do 6. roku życia. Zgodnie z ChPL Sevredol, prezentacja leku Sevredol w dawce 20 mg nie jest zalecana do stosowania w tej grupie wiekowej. Na tej podstawie, w analizach wnioskodawcy przyjęto, iż stosowanie leku Sevredol 20 mg wśród pacjentów w wieku poniżej 6 r.ż. nie jest objęte refundacją.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Oramorph będzie on dostępny dla pacjentów w aptece na receptę przy odpłatności 30% limitu finansowania dla wskazań: neuralgia popółpaścowa przewlekła; wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I – odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kausalgia oraz bezpłatnie dla wskazania: nowotwory złośliwe.

Przyjęte założenie jest zgodne z zapisem art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji.

Grupa limitowa

W ramach analizy podstawowej wnioskodawca założył, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu leku Oramorph refundacją będzie on finansowany w ramach nowej grupy limitowej.

Zdaniem analityków Agencji nie przedstawiono wystarczającego uzasadnienia dla wnioskowanych warunków objęcia refundacją w zakresie utworzenia nowej, odrębnej grupy limitowej. Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2023 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. 49) na liście leków refundowanych znajduje się inny produkt leczniczy zawierający substancję czynną siarczan morfiny o niemodyfikowanym uwalnianiu – produkt Sevredol 20 mg (tabletki o niemodyfikowanym uwalnianiu). W związku z tym istnieje możliwość zakwalifikowania preparatu Oramorph do wspólnej, istniejącej grupy 149.3, Opioidowe leki przeciwbólowe – morfina do podawania doustnego.

Scenariusze, w których Oramorph wchodzi do powyższej grupy limitowej z lekiem Sevredol wyznaczającym podstawę limitu oraz lekiem Oramorph wyznaczającym podstawę limitu testowano w ramach analiz wrażliwości przedstawionych przez wnioskodawcę w analizie ekonomicznej oraz wpływu na budżet

Kwalifikację do odrębnej grupy limitowej, wnioskodawca argumentuje *odmiennym wskazaniem do stosowania Oramorph oraz refundowanego leku Sevredol 20 mg. Wnioskowana technologia może być stosowana u świadczeniobiorców od 1 roku życia, podczas gdy refundowany lek Sevredol 20 mg nie może być stosowany u dzieci poniżej 6 roku życia. Na tej podstawie uznano za niespełniony zapis o wspólnej grupie limitowej, tj. art. 15. ust. 2. pkt 1 Ustawy o refundacji leków.*

Co więcej zwrócono uwagę na problemy wynikające z ograniczonej dostępności leku Sevredol w Polsce (spadek liczby zrefundowanych opakowań tego leku aż o 77% w październiku i listopadzie 2022 względem tego samego okresu roku poprzedniego) i wynikającej z tego sytuacji, w której refundacja wnioskowanej technologii będzie limitowana przez lek praktycznie niedostępny dla pacjenta na polskim rynku.

Ponadto, w odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych, wnioskodawca wskazuje, że zgodnie z Wezwaniem Ministra Zdrowia z dnia 8 grudnia 2022 [redacted] 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.

Zdaniem analityków Agencji, w ramach AKL nie przedstawiono danych klinicznych potwierdzających dodatkową korzyść kliniczną ocenianej technologii w porównaniu z produktem Sevredol. Nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących stosowanie siarczanu morfiny (SM) w postaci doustnego roztworu z SM w postaci tabletek doustnych o niemodyfikowanym uwalnianiu. Brak jest również wyników porównania pośredniego.

Ponadto, w analizie wnioskodawcy nie wykazano, aby różnice w postaci farmaceutycznej wnioskowanej interwencji względem interwencji już refundowanej (Oramorph – roztwór o natychmiastowym uwalnianiu, Sevredol – tabletki o natychmiastowym uwalnianiu) w istotny sposób wpływały na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny, co mogłoby stanowić uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla preparatów zawierających tę samą substancję czynną co preparaty już refundowane.

Proponowana cena i instrument dzielenia ryzyka

Wnioskowane warunki finansowania produktu Oramorph zakładają cenę zbytu netto w wysokości [redacted] (cena detaliczna – [redacted]).

3.2. Problem zdrowotny

Ból jest nieprzyjemnym doznaniem zmysłowym i emocjonalnym, związanym z rzeczywistym lub zagrażającym uszkodzeniem tkanek.

Rodzaje bólu można podzielić ze względu na mechanizm powstawania:

- ból fizjologiczny – ostry (np. ukłucie), ustępuje w chwili ustania działania bodźca bólowego, ostrzega przed zagrażającym uszkodzeniem;
- ból patologiczny – przewlekły, wiąże się z procesem chorobowym lub zranieniem powodującym uszkodzenie tkanek; uwalniające się z uszkodzonych tkanek substancje są źródłem nowych impulsów bólowych, podtrzymujących uczucie bólu pomimo ustania działania pierwotnego bodźca bólowego.

Ból można również podzielić ze względu na miejsce powstawania:

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

Natężenie bólu w praktyce klinicznej ocenia się na podstawie danych z wywiadu obejmujących:

- umiejscowienie i promieniowanie bólu,
- charakter bólu (np. pulsujący, rwący, rozsadzający, piekący, palący),
- natężenie bólu (np. w skali 3-stopniowej, w skali 6-stopniowej, we wzrokowej skali analogowej VAS, w skali numerycznej),
- występowanie bólu w czasie (np. związek z porą dnia, częstotliwość epizodów bólu),
- towarzyszące objawy (np. somatyczne tj. nudności, wymioty, wzrost ciśnienia tętniczego, czy też psychiczne np. lęk, depresja),
- przyjmowane leki oraz ich wpływ na ból,
- wpływ bólu na aktywność zawodową, społeczną, rodzinną.

Ból w chorobie nowotworowej

Definicja

Określenie „ból u chorego na nowotwór” obejmuje wszystkie rodzaj bólu występujące w przebiegu choroby nowotworowej, z uwzględnieniem nie tylko przyczyn somatycznych, ale również psychologicznych, społecznych i duchowych.

Ból u chorego na nowotwór może być spowodowany:

- bezpośrednio przez nowotwór naciekający lub uciskający różne struktury, ale przez jego powikłania (np. patologiczne złamanie kręgu wskutek przerzutu nowotworowego),
- przez stany związane z chorobą nowotworową, np. przez wyniszczenie nowotworowe (częsta przyczyna bólu mięśniowo-powięziowego),
- przez leczenie onkologiczne (np. pleksopatie po radioterapii, zespoły bólowe po mastektomii, neuropatie po chemioterapii),
- choroby współistniejące (np. ból głowy, ból wieńcowy).

Przyczyny silnego bólu mogą być różne i nie zawsze związane z rozwojem choroby nowotworowej. Nasilenie bólu może być spowodowane m.in. przyjmowaniem zbyt małej dawki leku przeciwbólowego i nieprzestrzeganiem zaleceń lekarza (co szczególnie często dotyczy silnych opioidów, których rodzina niesłusznie szczeni choremu, aby się nie uzależnił lub nie był zbyt senny).

Ból w przebiegu neuralgii półpaścowej

Półpasiec to reaktywacja utajonego zakażenia wirusowego wywołanego przez wirus ospy wietrznej i półpaśca (ang. *varicella zoster virus*, VZV), ten sam wirus, który przy pierwszym zakażeniu wywołuje ospę wietrzną. Choroba może zatem wystąpić u wszystkich osób, które przebyły w przeszłości ospę wietrzną, niezależnie od tego czy przebieg ospy wietrznej był łagodny czy ciężki.

Neuralgia popółpaścowa (nerwoból poherpetyczny) to najczęstsze powikłanie półpaśca. Występuje średnio u ok. 20-50% przypadków, częściej u osób w podeszłym wieku. Jest to ból utrzymujący się >30 dni od początku choroby albo pojawiający się ponownie po 4 tyg.; czasem przez wiele miesięcy, a nawet lat; często po postaci ocznej.

Wielobjawowy miejscowy zespół bólowy

Zespół wielobjawowego bólu miejscowego (CRPS, ang. *complex regional pain syndrome*) cechuje się przewlekłym bólem, rozwijającym się najczęściej po zadziałaniu bodźca uszkadzającego. Towarzyszą mu zmiany troficzne, zaburzenia ukrwienia, zaburzenia czynności gruczołów potowych, obrzęk i zmiany przydatków skóry, a także zaburzenia czynności oraz czucia położenia kończyny. Objawy pojawiają się zwykle najpierw w dalszej części kończyny, ale ich zasięg nie pokrywa się z dermatomem ani z zakresem unerwienia nerwu oraz mają nasilenie większe, niż wynikałoby to z wielkości urazu i utrzymują się dłużej niż prawidłowe gojenie się tkanek.

Wielobjawowy miejscowy zespół bólowy dzieli się na 2 typy:

- CRPS typu 1 – bez klinicznych cech uszkodzenia dużego nerwu obwodowego (takie jak upośledzenie przewodnictwa nerwowego); często nazywany także algodystrofią, zespołem lub dystrofią Sudecka – odnosi się w ścisłym znaczeniu tylko do zmian radiologicznych – osteoporozy), odruchową dystrofią współczulną, algoneurodystrofią, a w przypadku umiejscowienia na kończynie górnej – zespołem bark-ręka)
- CRPS typu 2 – znacznie rzadszy, występujący po dużym urazie nerwu, nazywany kauzalgią.

CRPS rozwija się u 3,8-7,0% osób po złamaniach kości oraz po innych urazach, szczególnie z uszkodzeniem nerwów obwodowych, 2-3 razy częściej u kobiet i częściej w kończynie górnej (~60%), a zapadalność jest największa w grupie wiekowej 55-75 lat.

Źródło: Interna Szczeklika 2021, medycyna praktyczna (mp.pl)

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Według danych NFZ liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL), u których zrefundowano leki Sevredol (GTIN 05909990336425) oraz Morphini sulfas WZF (GTIN 05909990404919, 05909990405015) w latach 2018-2022 (I poł.) wyniosła odpowiednio 30 407, 30 243, 30 260, 29 848 oraz 23 681 pacjentów. Produkt

Sevredol jest refundowany we wskazaniach zbieżnych ze wskazaniami wnioskowanymi dla produktu Oramorph tj. nowotwory złośliwe i neuralgia popółpaścowa przewlekła, wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kausalgia, zaś Morphini sulfas WZF w populacji szerszej, obejmującej terapię nowotworów złośliwych oraz wszystkie zarejestrowane wskazania na dzień wydania decyzji, tj. ból ostry i przewlekły 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 żółciowych¹).

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Liczebność populacji wg danych NFZ – liczba pacjentów, u których zrefundowano leki Sevredol i Morphini sulfas WZF

Populacja	Lek	2018	2019	2020	2021	I poł. 2022
Liczba pacjentów w wieku 1-6 lat (unikalne numery PESEL)	Sevredol	3	3	2	4	5
	Morphini sulfas WZF	8	13	10	19	12
	Sevredol i/lub Morphini sulfas WZF	11	16	11	22	16
Liczba pacjentów w wieku od ≥ 7 lat do < 18 lat (unikalne numery PESEL)	Sevredol	11	14	18	19	16
	Morphini sulfas WZF	23	21	29	26	21
	Sevredol i/lub Morphini sulfas WZF	30	30	44	42	34
Liczba pacjentów w wieku ≥ 18 lat (unikalne numery PESEL)	Sevredol	24 729	24 454	24 195	23 595	16 821
	Morphini sulfas WZF	9 012	8 987	9 484	9 740	9 235
	Sevredol i/lub Morphini sulfas WZF	30 366	30 197	30 205	29 784	23 631

Dodatkowo, w celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań populacji docelowej Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu.

Zgodnie z oszacowaniami ankietowanego eksperta klinicznego populacja pacjentów z nowotworami złośliwymi, u których wnioskowana technologia mogłaby być stosowana w przypadku objęcia jej refundacją może wynosić ok. 20 tys. pacjentów.

Szczegóły prezentuje poniższa tabela.

Tabela 6. Liczebność populacji wnioskowanej wg ekspertów klinicznych

Ekspert	Dr n. med. Anna Orońska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie medycyny paliatywnej
Nowotwory złośliwe	
Obecna liczba chorych w Polsce	1,17 mln
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	160 tys.
Liczba pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją	Ok. 20 tys.
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	Krajowy Rejestr Nowotworów Ocena własna
Neuralgia popółpaścowa przewlekła	
Obecna liczba chorych w Polsce	Brak danych
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Brak danych
Liczba pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją	Brak danych
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	-

¹ Źródło ChPL Morphini Sulfas WZF

Ekspert	Dr n. med. Anna Orońska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie medycyny paliatywnej
Wielobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I – odruchowa dystrofia współczulna	
Obecna liczba chorych w Polsce	<i>Brak danych</i>
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	<i>Brak danych</i>
Liczba pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją	<i>Brak danych</i>
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	-
Wielobjawowy miejscowy zespół bólowy typu II – kausalgia	
Obecna liczba chorych w Polsce	<i>Brak danych</i>
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	<i>Brak danych</i>
Liczba pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją	<i>Brak danych</i>
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	-
Nowotwory złośliwe, neuralgia popółpaścowa przewlekła, wielobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I – odruchowa dystrofia współczulna, wielobjawowy miejscowy zespół bólowy typu II – kausalgia	
Obecna liczba chorych w Polsce	<i>1,17 mln</i>
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	<i>160 tys.</i>
Liczba pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją	<i>Ok. 20 tys.</i>
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	<i>Krajowy Rejestr Nowotworów Ocena własna</i>

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 6 kwietnia 2023 r. w celu odnalezienia aktualnych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia bólu nowotworowego i nienowotworowego przeszukano dokumenty i strony internetowe następujących towarzystw medycznych:

- strony internetowe wybranych polskich organizacji:
 - 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 (PTAiT), Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN);
- strony internetowe wybranych zagranicznych organizacji:
 - British Pain Society;
 - European Society for Medical Oncology (ESMO);
 - 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).

Dokonano również przeszukania zasobów internetowych z wykorzystaniem wyszukiwarki google.com.

W opracowaniu uwzględniono opracowania opublikowane lub zaktualizowane w latach 2016 – 2023.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono siedem opracowań wytycznych dotyczących farmakoterapii bólu nowotworowego: PTBB 2017, ESMO 2018, APS 2021, EFIC 2018, CDC 2022, NCCN 2019, WHO 2018 oraz dwa opracowania w zakresie bólu nienowotworowego: PTBB/PTN/PTMR 2016 oraz EFIC 2021.

Ból nowotworowy

Większość odnalezionych opracowań (ESMO 2018, APS 2021, CDC 2022, NCCN 2019) powołuje się na zalecenia WHO z 2018 r.

Wszystkie odnalezione opracowania wytycznych klinicznych jako złoty standard terapeutyczny w leczeniu bólu związanego z chorobą nowotworową wskazują zastosowanie leków opioidowych, przy czym wybór opioidu powinien być zindywidualizowany, tak aby uwzględnić różnice w objawach bólowych i współistniejących chorobach. W większości zaleceń wśród leków pierwszego wyboru pojawia morfina, oksykodon, hydromorfon, tapentadol, fentanyl, buprenorfina, tapentadol i metadon.

Zgodnie zaleceniami, 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.

Według polskich wytycznych PTBB 2017, powołujących się na wytyczne europejskie ESMO 2012, u chorych na nowotwory o silnym natężeniu bólu stosowane są leki opioidowe z trzeciego stopnia drabiny analgetycznej, w tym morfina, oksykodon, hydromorfon (nieдоступny w Polsce), oksykodon/nalokson, fentanyl, buprenorfina, tapentadol i metadon. Zgodnie z zaleceniami polskiego panelu ekspertów jako opcję szczególnie preferowaną wskazuje się morfinę i oksykodon lub oksykodon/nalokson.

Wytyczne wskazują również, iż ból przebijający należy leczyć lekiem ratunkowym, którym powinien być opioid, taki jak morfina w postaci o natychmiastowym uwalnianiu. 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.

Ból nienowotworowy

W przypadku bólu nienowotworowego w wytycznych European Pain Federation (EFIC) w 2021 roku zaleca się, rozważyć przepisywanie opioidów (w tym morfiny) tylko wtedy, gdy te terapie pierwszego rzutu nie działają, nie są tolerowane lub są przeciwwskazane (w wytycznych nie podano szczegółowych informacji na temat preferencyjnych substancji czynnych oraz postaci leków). Leczenie „pierwszego rzutu” powinno obejmować leki nieopiodowe lub ustalone terapii nefarmakologiczne (np. ćwiczenia fizyczne, terapie psychologiczne).

W wytycznych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego (PTN) i Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej (PTMR) zaleca się 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). Leczenie należy dostosować indywidualnie w zależności od rodzaju schorzenia, chorób współistniejących, przeciwwskazań, drogi podania, oczekiwań pacjenta, wcześniejszych doświadczeń i ceny proponowanego leku.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia bólu (źródło AKL wnioskodawcy)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>CDC 2022</p> <p>Centers for Disease Control and Prevention</p> <p>(wytyczne amerykańskie)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> nie zgłoszono znaczących konfliktów interesów</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Terapie nieopiodowe są co najmniej tak samo skuteczne jak opioidy w przypadku wielu powszechnych rodzajów ostrego bólu. Klinicyści powinni maksymalizować wykorzystanie nefarmakologicznych i nieopiodowych terapii farmakologicznych odpowiednich dla konkretnego stanu i pacjenta, a terapię opioidami w przypadku ostrego bólu rozważać ty ko 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) 2. Terapie nieopiodowe są preferowane w przypadku bólu podostrego i przewlekłego. Klinicyści powinni zmaksymalizować wykorzystanie nefarmakologicznych i nieopiodowych terapii farmakologicznych odpowiednich dla konkretnego stanu i pacjenta oraz rozważyć rozpoczęcie leczenia opioidami ty ko 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

	<p>celów leczenia bólu i funkcji oraz powinni rozważyć, w jaki sposób leczenie opioidami zostanie przerwane, jeśli przyniesie to korzyści nie przewyższając ryzyka. (2A)</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. 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) 4. Kiedy stosowanie opioidów jest 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 dla pacjentów. (3A) 5. 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 odstawić 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) 6. 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) 7. 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) 8. Przed rozpoczęciem i okresowo podczas kontynuacji terapii opioidami klinicyści powinni ocenić ryzyko wystąpienia zagrożeń 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) 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) 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) 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 przeciwdepresyjnie (3B) <p>Typ badań:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1: Randomizowane badania kliniczne lub jednoznaczne dowody z badań obserwacyjnych. 2: Randomizowane badania z ograniczeniami lub wyraźne dowody z badań obserwacyjnych. 3: Badania obserwacyjne lub badania randomizowane ze znaczącymi ograniczeniami. 4: Doświadczenie kliniczne i badania obserwacyjne z poważnymi ograniczeniami lub badania RCT z ki koma poważnymi ograniczeniami. <p>Kategoria zaleceń:</p> <p>A: zalecenie dotyczące wszystkich pacjentów; rekomendowany sposób postępowania powinien zostać zastosowany u większości pacjentów;.</p> <p>B: wskazane jest indywidualne potwierdzenie decyzji w zależności od sytuacji klinicznej danego pacjenta.</p>
<p>ESMO 2018 European Society for Medical Oncology (Europejskie) <u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p>Leczenie bólu nowotworowego</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Najczęstsze leczenie bólu nowotworowego polega na stosowaniu nieopiodowych i opiodowych 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 uśmierzenia bólu. 2. Leki przeciwbólowe zmniejszają ból. Są szeroko stosowane w leczeniu bólu nowotworowego i ogólnie dzieli się na dwie kategorie: nieopioidy i opioidy. <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 ki ka rodzajów opioidów:

	<ul style="list-style-type: none"> - Słabe opioidy, w tym kodeina, dihydrokodeina i tramadol; - Silne opioidy, w tym morfiny, 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 opioidem 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 opioidu może się zmniejszyć (nazywa się to tolerancją na opioidy) lub mogą wystąpić nieprzyjemne skutki uboczne. W takim przypadku lekarz może zalecić przejście na inny opioid. Zamiana opioidów (znana również jako rotacja opioidów) może poprawić odpowiedź na opioidy poprzez poprawę łagodzenia 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 opioidów 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 opioidów, 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>
<p>EFIC 2018 European Pain Federation (Europejskie) Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p><u>Ból nowotworowy</u></p> <p>1. Pacjenci z chorobą nowotworową w wywiadzie powinni być rutynowo badani pod kątem bólu podczas każdej wizyty u pracownika służby zdrowia. [1B]</p> <p>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. [1B]</p> <p>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]</p> <p>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.</p> <p>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]</p> <p>Opioidy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - stosowane w bólu o umiarkowanym nasileniu: kodeina, dihydrokodeina, 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: przezsłuzówkowe preparaty na bazie fentanylu o szybkim początku działania, metadon. <p><i>Zalecenia dotyczące ocen: 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</i></p>
<p>APS 2021 American Pain Society (Amerykańskie) Konflikt interesów: autorzy przedstawili zakres konfliktu interesów</p>	<p><u>Leczenie bólu związanego z chorobą nowotworową</u></p> <p>1. Opioidy należy rozważyć w przypadku bólu związanego z chorobą nowotworową o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.</p> <p>12. Wybór opioidu powinien być zindywidualizowany, aby uwzględnić różnice w objawach bólowych i współistniejących chorobach.</p>
<p>WHO 2018 World Health Organisation (Międzynarodowe) Konflikt interesów:</p>	<p>Drabina analgetyczna składała się głównie z trzech stopni:</p> <p>1. Pierwszy krok. <u>Łagodny ból</u>: nieopiodowe leki przeciwbólowe, takie jak niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) lub paracetamol z adiuwantami lub bez.</p> <p>2. Drugi krok. <u>Umiarkowany ból</u>: słabe opioidy (hydrokodon, kodeina, tramadol) z nieopiodowymi lekami przeciwbólowymi lub bez oraz z adiuwantami lub bez.</p>

<p>autorzy przedstawili zakres konfliktu interesów</p>	<p>3. Trzeci krok. Silny i uporczywy ból: silne opioidy (morfina, metadon, fentanyl, oksykodon, buprenorfina, tapentadol, hydromorfon, oksymorfon) z nieopiodowymi lekami przeciwbólowymi lub bez nich oraz z adiuwantami lub bez.</p> <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>) 2. U dorosłych (w tym osób starszych) i młodzieży z bólem związanym z chorobą nowotworową można rozważyć stosowanie dowolnego opioиду 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 opioიდ, taki jak morfina w postaci o natychmiastowym uwalnianiu. 4. W celu utrzymania skutecznego i bezpiecznego uśmierzania bólu należy stosować regularnie doustną morfina o natychmiastowym uwalnianiu lub morfina o powolnym uwalnianiu. W przypadku obu preparatów jako lek ratunkowy należy zastosować doustną morfina 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 steroïdy 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 bisfosfoniany w celu zapobiegania i leczenia bólu kości. (<i>Silne zalecenie; dowody średniej jakości</i>). <p>Przy opracowaniu zaleceń wykorzystano metodologię GRADE.</p>
<p>PTBB 2017 (Polska) Konflikt interesów: Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p><u>Farmakoterapia bólu u chorych na nowotwory</u> (...) OPIOIDY II STOPNIA DRABINY ANALGETYCZNEJ WHO</p> <p>Opioidy drugiego stopnia drabiny analgetycznej WHO stosowane są najczęściej u chorych z bólem o umiarkowanym natężeniu (NRS 4–6), u których leki pierwszego stopnia drabiny analgetycznej WHO są nieskuteczne. Leki te stosowane są samodzielnie lub w połączeniu z analgetykami nieopiodowymi. Przekraczanie zalecanych dawek maksymalnych zazwyczaj nie wywołuje dodatkowego efektu przeciwbólowego (efekt pułapowy analgezji), natomiast może nasilać działania niepożądane.</p> <p>W Polsce dostępne są trzy leki: tramadol, kodeina i dihydrokodeina (DHC). (...)</p> <p>Na II stopniu drabiny analgetycznej WHO, zgodnie z zaleceniami EAPC (European Association for Palliative Care), można także stosować niskie dawki opioidów trzeciego stopnia drabiny analgetycznej WHO: morfina do 30 mg na dobę, oksykodonu do 20 mg na dobę, hydromorfon do 4 mg na dobę, podawanych drogą doustną. (...)</p> <p>OPIOIDY III STOPNIA DRABINY ANALGETYCZNEJ WHO</p> <p>Do opioidów III stopnia drabiny analgetycznej WHO zaliczane są morfina, oksykodon, hydromorfon (nieдоступny w Polsce), oksykodon/nalokson, fentanyl, buprenorfina, tapentadol i metadon. Wg wytycznych European Association for Palliative Care (EAPC) oraz European Society for Medical Oncology (ESMO) morfina, oksykodon i hydromorfon są opioidami pierwszego wyboru w leczeniu bólu o umiarkowanym do silnego natężenia u chorych na nowotwory].</p> <p>Najczęściej leczenie opioidami III stopnia drabiny analgetycznej rozpoczyna się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Po odstawieniu opioidów II stopnia drabiny WHO, które nie zapewniły skutecznej analgezji, • Jako kontynuacja terapii morfina i oksykodonem w niskich dawkach na drugim stopniu drabiny analgetycznej WHO. <p>Stosuje się zasadę miareczkowania opioidu, czyli stopniowego zwiększania dawek do uzyskania zadowalającego efektu analgetycznego i akceptowalnych przez pacjenta działań niepożądanych. (...)</p> <p><u>Zalecenia panelu ekspertów dotyczące stosowania opioidów III stopnia drabiny analgetycznej WHO u chorych na nowotwory z bólem o umiarkowanym do silnego natężenia na podstawie wyników analizy delfickiej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • U chorych na nowotwory w leczeniu bólu o silnym natężeniu lekami pierwszego wyboru są analgetyki opioïdowe trzeciego stopnia drabiny analgetycznej. W szczególności preferowane są morfina i oksykodon (silne zalecenie); lub oksykodon/nalokson (słabe zalecenie). • Zaleca się stosowanie oksykodonu lub oksykodonu/naloksonu jako opioidu pierwszego wyboru w leczeniu bólu pochodzenia nowotworowego z komponentem trzewnym (silne zalecenie). • Zaleca się stosowanie oksykodonu lub tapentadolu w leczeniu bólu pochodzenia nowotworowego z komponentem neuropatycznym (silne zalecenie). • Niezalecane jest łączenie opioidów II i III stopnia drabiny analgetycznej WHO (słabe zalecenie). • 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). • 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). • Metadon jest zalecany w przypadku nieskuteczności i/lub występowania działań niepożądanych innych opioidów (silne zalecenie) (...). • Niezalecane jest stosowanie opioidu drogą transdermalną u chorych z niestabilnym bólem (słabe zalecenie).

- U chorych, u których wykonywane są dodatkowe bolesne procedury zaleca się podanie dodatkowej dawki opioidu (silne zalecenie).
- W przypadku 'ból u końca dawki' zaleca się zmianę plastra w formie transdermalnej co 48 godzin (słabe zalecenie).
- Przy rozpoczynaniu terapii opioidami zaleca się profilaktyczne stosowanie leków przeciwwymiotnych (silne zalecenie).

Morfina jest standardowym opioidem zalecanym przez WHO, ESMO, EAPC i *National Institute of Clinical Excellence* (NICE), z którym porównywana jest siła działania przeciwbólowego innych opioidów:

- 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.

Leczenie doustną morfiną (p.o.) można rozpocząć od stosowania postaci:

- o natychmiastowym uwalnianiu (tabletki IR lub roztwór wodny),
- o zmodyfikowanym/przedłużonym uwalnianiu (tabletki SR).

Jeżeli pacjent nie otrzymywał uprzednio opioidów II stopnia drabiny analgetycznej:

Rozpocznij od 2,5-5 mg morfiny IR co 4 godziny (z dawką przed snem zwiększoną o 50%) lub 10 mg co 12 godzin w postaci SR, Zaleć lek przeciwwymiotny (do stosowania przez pierwszych 5-7 dni opioidoterapii) + lek/leki przeczyszczające.

Jeżeli pacjent był leczony opioidem II stopnia drabiny analgetycznej:

- Rozpocznij od dawki 5-10 mg morfiny IR co 4 godziny (z dawką przed snem zwiększoną o 50%) lub 20-30 mg co 12 godzin w postaci SR,
- W przypadku pacjentów starszych, w złym stanie ogólnym, odwodnionych i wyniszczonych rozpocznij od dawki zalecanej dla pacjentów, którzy nie otrzymywali uprzednio opioidów II stopnia drabiny WHO.
- U osób starszych – wydłuż odstępy pomiędzy dawkami – stosuj morfinę IR co 6-8 godzin.
- Podanie wieczornej dawki przed snem zwiększonej o 50% powinno umożliwić zapewnienie analgezji do godzin rannych (bez konieczności budzenia chorego w celu podania dawki w godzinach nocnych).
- Zaleć dawkę interwencyjną morfiny IR, odpowiadającą 10-20% dawki dobowej.
- Zaleć lek przeciwwymiotny (do stosowania przez pierwszych 5-7 dni opioidoterapii) + lek/leki przeczyszczające.
- U osób z upośledzoną czynnością nerek unikaj morfiny p.o. – zastąp ją morfiną podawaną parenteralnie lub innym opioidem, jak buprenorfina, fentanyl lub metadon (Tabela IV).

Jeżeli pacjent był leczony opioidem III stopnia drabiny analgetycznej:

- Zastosuj rotację opioidową – rozpocznij od dawki obliczonej według współczynników zamiany, np. z oksykodonu podawanego p.o. na morfinę p.o. 1:1,5; natomiast z oksykodonu p.o. na morfinę s.c. 1:2 (Tabela V).
- Należy pamiętać, że im wyższa jest dawka podlegająca konwersji, tym ostrożniej należy dokonywać zamiany, stosując początkowo najczęściej 25 – 75 % obliczonej dawki nowego opioidu, a następnie na podstawie obserwowanego efektu i ilości dawek interwencyjnych wyimareczkować optymalną dawkę całkowitą (stopniowo zwiększać dawkę do uzyskania optymalnego efektu przeciwbólowego).
- Kontynuuj podawanie leków przeczyszczających (jeżeli są konieczne).
- U osób z upośledzoną czynnością nerek unikaj morfiny p.o. i zastąp ją morfiną podawaną parenteralnie* lub innym opioidem, jak buprenorfina, fentanyl lub metadon (Tabela IV).

UWAGA: chory może interwencyjnie otrzymywać morfinę w postaci preparatu o natychmiastowym uwalnianiu (najczęściej w dawce odpowiadającej 10-20% dawki dobowej), zwykle nie częściej niż co 4 godziny lub fentanyl przezśluzówkowy, o ile chory przyjmuje ≥ 60 mg morfiny p.o./doba lub równoważne dawki innego opioidu od ≥ 7 dni (rozpoczynając od dawki najmniejszej, tj. 50-100 μ g, zgodnie z profilem farmakokinetycznym danego preparatu).

Siła zaleceń:

Zalecenia zostały opracowane w oparciu o przegląd dostępnej literatury medycznej dotyczącej farmakoterapii bólu u chorych na nowotwory. (...) W przypadku braku możliwości sformułowania zaleceń na podstawie danych z przeglądów systematycznych i badań klinicznych, zostały one opracowane na podstawie opinii panelu ekspertów uzyskanej w wyniku przeprowadzenia analizy metodą delficką. Metoda ta polega na co najmniej dwukrotnym ankietowaniu tej samej grupy ekspertów w sposób anonimowy, przy czym przy kolejnej rundzie ankietowania respondenci mają wgląd w zbiorcze wyniki z pierwszej rundy ankietowania. Na tej podstawie eksperci mogą zmodyfikować swoją pierwotną odpowiedź lub ją podtrzymać (...).

	<p><i>Zalecenia zostały sformułowane, jeżeli uzyskano zgodność odpowiedzi przynajmniej 70% ekspertów. Zalecenie zostało uznane za silne, jeżeli uzyskano zgodność odpowiedzi przynajmniej 80% ekspertów, pozostałe zalecenia zostały uznane jako słabe.</i></p>
<p>NCCN 2019</p> <p>National Comprehensive Cancer Network</p> <p>(Amerykańskie)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy przedstawili zakres konfliktu interesów</p>	<p>- (...) W przypadku pacjentów nieleczonych wcześniej opioidami, odczuwających łagodny ból (ocena 1–3), należy rozważyć leczenie nieopioidowymi 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.</p> <p>Pacjenci nieleczeni wcześniej opioidami, odczuwający umiarkowany ból (tj. o nasileniu bólu 4–7), powinni otrzymywać odpowiednio leki nieopioidowe i uzupełniające, z dostosowywaniem dawki krótko działających opioidów w razie potrzeby. Preparaty o krótkim działaniu mają tę zaletę, że szybko zaczynają działać przeciwbólowo.</p> <p>- Pacjenci z tolerancją opioidów, którzy odczuwają łagodny ból, powinni nadal otrzymywać leki nieopioidowe 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 nieopioidowe i uzupełniające z krótko działającymi opioidami, jeśli to konieczne. Krótko działające opioidy należy miareczkować w celu zwiększenia dawki dobowej o 30–50%, aż do uzyskania uśmierzania bólu.</p> <p>- 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.</p> <p>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.</p>
Ból nienowotworowy	
<p>EFIC 2021</p> <p>European Pain Federation</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy przedstawili zakres konfliktu interesów</p>	<p><u>Zalecenia kliniczne dotyczące stosowania opioidów w leczeniu przewlekłego bólu nienowotworowego.</u></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 nieopioidowe 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 wytyczne EFIC zalecają rozpoczęcie od niskiego poziomu leku i powolne zwiększanie dawki. 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 nieakceptowane zdarzenia niepożądane. Leczenie należy również przerwać, jeśli cele można osiągnąć za pomocą innych metod leczenia nieopioidowego lub jeśli istnieją obawy, że pacjent się uzależni.</p> <p>Przewlekły ból pierwotny 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 f bromialgię, przewlekłą migrenę, zespół jelita drażliwego i niespecyficzny ból krzyża. Natomiast przewlekły ból wtórny 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><i>Zalecenia dotyczące ocen: 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</i></p>
<p>PTBB/PTN/PTMR 2016 (Polska)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p><u>Zasady stosowania silnie działających opioidów u pacjentów z bólem przewlekłym pochodzenia nienowotworowego.</u></p> <p>Wybór silnego analgetyku opioidowego do długoterminowego stosowania - leki o kontrolowanym uwalnianiu (morfiny, 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>

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do sześciu ekspertów klinicznych. Otrzymano jedną odpowiedź, którą przedstawiono w tabeli poniżej. Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 8. Opinia eksperta klinicznego

Ekspert	Dr n. med. Anna Orońska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie medycyny paliatywnej
Aktualnie stosowane technologie medyczne	Sevredol Siarczan morfiny iniekcje Recepturowy, wodny, doustny roztwór morfiny
Technologia najtańsza	-
Technologia najskuteczniejsza	-
Czy produkt Oramorph (krople doustne) stanowi odpowiednik produktu leczniczego Sevredol (siarczan morfiny) 20 mg w postaci tabletek?	Tak, jeżeli chodzi o substancję czynną, natomiast forma kropli doustnych powoduje, że w określonych sytuacjach klinicznych nie są to w ścisłym znaczeniu odpowiedniki.
Czy w praktyce klinicznej lek Oramorph może być stosowany zamiennie z lekiem Sevredol?	W części przypadków tak. Dobór odpowiedniej formy leków zależy od indywidualnej oceny klinicznej pacjenta.
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych?	Tabletki Sevredol: - niemożność stosowania dawki jednorazowej mniejszej niż 10 mg; - trudności z połknięciem tabletek; - stosowanie leków np. do sondy żołądkowej lub gastrostomii, gdy pacjent nie może połykać. Siarczan morfiny iniekcje: - konieczność wykonywania iniekcji niekomfortowa dla pacjenta, trudności w domu pacjenta Recepturowy roztwór morfiny doustnej: - nie wszystkie apteki wykonują, częste braki substancji czynnej morfini hydrochloridi
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	Lepszy dostęp do opieki paliatywnej.
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z refundacją produktu Oramorph w omawianym wskazaniu?	Nie wydaje mi się, by istniało niebezpieczeństwo nadużyć (lek na rpw) podobnie jak nie występuje ono przy Sevredolu.
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	- Pacjenci starsi, u których stosowanie morfiny zaczyna się od małych dawek; - Pacjenci z trudnościami w połykaniu; - Pacjenci odżywiani dojelitowo drogą sztuczną; - Pacjenci z dusznością – morfina w małych dawkach (2,5-5 mg). Jest to zastosowanie „off-label”, ale zalecany w wytycznych leczenia duszności.
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	- Pacjenci stosujący inne formy morfiny i z nich zadowoleni; - Pacjenci mający trudności w odmierzaniu kropli, niemający opiekuna, który to robi.
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	Nie widzę problemów.
Inne uwagi	-

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2023 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2023 poz. 49), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

Lista A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym:

149.1 Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postaci o przedłużonym uwalnianiu:

- chlorowodorek morfiny;
- siarczan morfiny

149.2 Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania pozajelitowego:

- siarczan morfiny

149.3 Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postaci o niemodyfikowanym uwalnianiu:

- siarczan morfiny

150.1 Opioidowe leki przeciwbólowe - oksykodon:

- chlorowodorek oksykodonu

150.2 Opioidowe leki przeciwbólowe - dihydrokodeina:

- winian dihydrokodeiny

150.3 Opioidowe leki przeciwbólowe – metadon

- chlorowodorek metadonu

150.4, Opioidowe leki przeciwbólowe – oksykodon w połączeniach

- chlorowodorek oksykodonu + chlorowodorek naloksonu

152.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - postaci do stosowania podjęzykowego

- buprenorfina

152.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - postaci do stosowania przezskórnego

- buprenorfina
- fentanyl

153.2, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postaci do podawania pozajelitowego

- chlorowodorek tramadolu

153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postaci do podawania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne

- chlorowodorek tramadolu;
- chlorowodorek tramadolu + paracetamol;
- tramadol + paracetamol

153.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postaci do podawania doustnego - płynne postaci farmaceutyczne

- chlorowodorek tramadolu

W grupach limitowych 149.1, 149.2, 149.3, 150.2, 150.4, 152.3, 152.4, 153.2, 153.3 i 153.4 leki stosowane w nowotworach złośliwych są wydawane bezpłatnie do limitu. Jedynie w grupie 150.3 są finansowane z poziomem odpłatności ryczałtowej. W grupach limitowych 150.2, 152.3, 153.2, 153.3 i 153.4 we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji leki są finansowane z poziomem odpłatności 30%. W grupach limitowych 149.1, 149.2, 149.3, 150.1 i 152.4 w pozostałych wskazaniach leki są finansowane z poziomem odpłatności ryczałtowej.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

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

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>Podstawowy: - siarczan morfiny w postaci tabletek o niezmodyfikowanym uwalnianiu</p> <p>Dodatkowy: - siarczan morfiny w postaci wstrzyknięć</p>	<p><i>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. (...) 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).</i></p> <p><i>(...) 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 ChPL 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 (...) Pomimo, że morfina w postaci roztworu do wstrzykiwań jest refundowana i zarejestrowana niezależnie od wieku (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.</i></p>	<p>Wybór komparatorów uznano za prawidłowy.</p> <p>Przy czym ograniczenie zastosowania morfiny w postaci wstrzyknięć jako komparatora w populacji do 6 r.ż. wydaje się niezasadne.</p> <p>Szczegóły w komentarzu poniżej.</p>

W analizach wnioskodawcy jako komparator główny wybrano siarczan morfiny w postaci tabletek o niezmodyfikowanym, natychmiastowym działaniu (produkt leczniczy Sevredol 20 mg) oraz siarczan morfiny w postaci roztworu do iniekcji jako komparator dodatkowy (populacja pacjentów do 6. roku życia). Biorąc pod uwagę zalecenia wytycznych klinicznych oraz technologie medyczne finansowane w Polsce ze środków publicznych, wybór komparatorów należy uznać za zasadny.

Wybór komparatorów znalazł potwierdzenie w otrzymanej opinii eksperckiej, dr n. med. Anny Orońskiej, (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie medycyny paliatywnej), która jako technologie alternatywne dla produktu Oramorph wskazała produkt Sevredol, siarczan morfiny w postaci iniekcji oraz recepturowy, wodny, doustny roztwór morfiny.

Niemniej, jak wskazano w piśmie w sprawie niespełniania wymagań minimalnych z dnia 12.05.2023 r. (znak OT.423.0.6.2023.4.KO), zdaniem analityków Agencji, ze względu na szeroki zakres wnioskowanego wskazania i duże zróżnicowanie kliniczne pacjentów z analizowanej populacji, stosowanie siarczanu morfiny w postaci do wstrzyknięć pozostaje uzasadnione w populacji całkowitej objętej przedmiotowym wnioskiem, nie tylko u pacjentów poniżej 6. r.ż. Ograniczenie wiekowe dla zastosowania morfiny w postaci roztworu do wstrzyknięć nie zostało również zaznaczone w opinii eksperckiej.

W odpowiedzi wnioskodawcy powtórzono argumentację przedstawianą w ramach przekazanych analiz.

Przy czym w odniesieniu do zakresu analizy klinicznej wskazano, iż *nie zawężano przeszukania baz danych pod względem wieku pacjentów*. Tym samym wyniki analizy klinicznej wnioskodawcy dotyczą wszystkich grup wiekowych.

Ponadto, wyniki *analizy ekonomicznej, przeprowadzonej w wariacie podstawowym z uwzględnieniem dawek równoważących efekty, pozwalają ocenić opłacalność wnioskowanej technologii względem morfiny w postaci roztworu do wstrzykiwań niezależnie od wieku pacjenta (...)*.

Niemniej, w przypadku *analizy wpływu na budżet oceniono cały rynek sprzedaży morfiny w postaci roztworu do wstrzykiwań, przy czym zgodnie z oczekiwaniami przyjęto wzrost wykorzystania wnioskowanej technologii w przypadku jej refundacji wyłącznie kosztem segmentu sprzedaży morfiny w postaci roztworu do wstrzykiwań wśród dzieci poniżej 6 roku życia. W analizie wrażliwości testowano teoretyczny scenariusz zakładający przejście całego rynku sprzedaży morfiny w postaci roztworu do wstrzykiwań.*

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

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

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych i wtórnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (kryteria dotyczące przeszukania baz głównych)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli, młodzież i dzieci od 1. roku życia, raportujący silny ból lub ból nieustępujący po lekach przeciwbólowych o słabszym działaniu lub ból nowotworowy.	Pacjenci w innym stanie klinicznym.	Wnioskowane wskazanie refundacyjne obejmuje leczenie bólu w przebiegu nowotworów złośliwych, neuralgii popółpaścowej przewlekłej, wieloobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu I - odruchowej dystrofii współczulnej oraz typu II – kaulalgii. Wskazanie objęte wyszukiwaniem stanowi wskazanie rejestracyjne i jest szersze względem wnioskowanego.
Interwencja	Podanie siarczanu morfiny: <ul style="list-style-type: none"> w postaci kropli doustnych w dawce 20 mg/ml (produkt leczniczy Oramorph); w dawce zgodnej z określoną w ChPL Oramorph krople doustne, roztwór^A. 	Podanie siarczanu morfiny: <ul style="list-style-type: none"> w postaci o zmodyfikowanym, przedłużonym uwalnianiu; w dawce niezgodnej z ChPL Oramorph krople doustne, roztwór; z częstotliwością niezgodną z ChPL Oramorph krople doustne, roztwór. 	-
Komparator	Podanie siarczanu morfiny: <ul style="list-style-type: none"> w postaci tabletek powlekanych o niezmodyfikowanym/natychmiastowym uwalnianiu; w postaci roztworu do wstrzykiwań w dawce zgodnej z określoną w odpowiedniej ChPL*. 	Komparatory inne niż wybrane w analizowanej populacji.	-
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> 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 przebiegającego; 	<ul style="list-style-type: none"> dotyczące parametrów farmakokinetycznych oraz farmakodynamicznych; dotyczące trzeciorzędowych, klinicznie nieistotnych punktów końcowych. 	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> ocena konieczności zastosowania dodatkowej dawki morfiny; czas, w którym przyjmowano uzupełniającą dawkę morfinę przez cały 12 godzinny odstęp między kolejnymi dawkami; ulga w bólu w skali 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), ocena jakości życia; ocena profilu bezpieczeństwa (m.in. działania i zdarzenia niepożądane, ocena sprawności w skali Karnofsky'ego oraz ocena satysfakcji ze stosowanego leczenia/drogi podania) 		
Typ badań^^	<u>Badania pierwotne</u>		
	<ul style="list-style-type: none"> badania dla oceny efektywności klinicznej; badania eksperymentalne: randomizowane z grupą kontrolną, badania z grupą kontrolną bez randomizacji, badania jednoramienne; badania dla oceny efektywności praktycznej; badania obserwacyjne i opisowe: badania kohortowe, kliniczno-kontrolne, a także opisy/serie przypadków; badania w postaci pełnotekstowych publikacji lub dostępne ty ko w formie abstraktów; badania kliniczne; badania opublikowane w języku angielskim oraz polskim. 	<ul style="list-style-type: none"> badania oceniające właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne; badania przeprowadzone z zastosowaniem modeli zwierzęcych; badania oceniające efektywność kosztową; badania przeprowadzone na liniach komórkowych i tkankach, w warunkach in vitro. 	
	<u>Badania wtórne</u>		
	<ul style="list-style-type: none"> opracowania o cechach przeglądu systematycznego (zawierające m.in. sformułowanie pytania badawczego, wyszukiwanie literatury w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej); meta-analizy, raporty HTA i analizy zbiorcze; opracowania w postaci pełnotekstowych publikacji lub dostępne tylko w formie abstraktów; opracowania uwzględniające badania kliniczne. 	<ul style="list-style-type: none"> opracowania wtórne o charakterze artykułów poglądowych (wykluczono wszystkie publikacje, które nie miały formy przeglądu systematycznego, meta-analizy, analizy zbiorczej lub raportu HTA); opracowania wtórne o charakterze analiz kosztowych, wytycznych i raportów agencji dopuszczających leki do obrotu. 	
Inne	<ul style="list-style-type: none"> opracowania opublikowane w języku angielskim oraz polskim. 	-	-

^ Dopuszczano możliwość włączenia badań, w których stosowano siarczan morfiny w postaci roztworu/kropel, o ile dawka dobowy/dawka na pojedyncze podanie mieściła się w spektrum dawek opisanych w ChPL dla Oramorph

* Dopuszczono możliwość włączenia badań o najwyższej wiarygodności (RCT) dla zastosowania wnioskowanej interwencji, nawet w sytuacji porównania z niewłaściwym komparatorem.

W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących siarczan morfiny w postaci doustnych kropli względem wybranych komparatorów do analizy planowano włączyć badania umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego/meta-analizy sieciowej technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej z wykorzystaniem wspólnego komparatora w analizowanym wskazaniu

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu identyfikacji badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych, w pierwszym etapie dokonano przeszukania medycznych baz danych: Medline (via PubMed), Embase i Cochrane Library (data wyszukiwania: 19.01.2023 r.).

Ponadto, przeszukano medyczne serwisy internetowe w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych, takich jak: American Medical Association (AMA), American College of Physicians (ACP) oraz European Association for Palliative Care (EAPC).

Wnioskodawca sprawdził również rejestry badań klinicznych (clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu), bazę Trip Database oraz piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych publikacjach.

W celu odnalezienia opracowań wtórnych przeszukano również systemy baz danych, takie jak: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), Centre for Reviews and Dissemination (CRD), European Medicines Agency (EMA), Food and Drug Administration (FDA), Health Canada (HC), International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme (NIHR HTA) oraz The Swedish Council on Health Technology Assessment.

W ramach uzupełniającej analizy bezpieczeństwa przeprowadzono wyszukiwanie informacji dotyczących bezpieczeństwa udostępnianych na stronach internetowych URPLW MiPB, EMA, FDA, ADRReports, Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb, HC oraz WHO UMC.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (via PubMed), Embase i Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej interwencji oraz wskazania. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 09.05.2023 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań pierwotnych bezpośrednio porównujących produkt Oramorph (siarczan morfiny (SM) w postaci kropli doustnych) z siarczanem morfiny w postaci tabletek o niezmodyfikowanym uwalnianiu (komparator podstawowy) oraz siarczanem morfiny w postaci roztworu do iniekcji (komparator dodatkowy) we wnioskowanych wskazaniach. Nie odnaleziono również badań pozwalających na przeprowadzenie porównania pośredniego.

W związku z tym, do zasadniczej części analizy klinicznej wnioskodawcy włączono wszystkie zidentyfikowane badania dotyczące efektywności klinicznej we wskazaniach rejestracyjnych dla produktu leczniczego Oramorph krople doustne, w których oceniano siarczan morfiny w postaci roztworu doustnego, (...) *niezależnie od terapii zastosowanej w grupie kontrolnej*. Ogółem do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono:

- badania przeprowadzone w populacji pacjentów z bólem nowotworowym:
 - 7 badań randomizowanych - porównanie efektywności klinicznej siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu z doustnymi tabletkami siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu: Thirwell 1989, Goughnour 1989/Arkininstall. 1989, Ventafridda 1989, Panish 1993, Finn 1993, Walsh 1992, Deschamps 1992²;
 - 2 prospektywne badania nierandomizowane:
 - MERITO (badanie jednoramienne) – ocena efektywności klinicznej SM o natychmiastowym uwalnianiu (IR) w postaci roztworu³;

² Interwencje o niemodyfikowanym uwalnianiu oceniane w powyższych badaniach stanowiły różne postacie farmaceutyczne i stężenia doustnego roztworu siarczanu morfiny. W żadnym z powyższych badań nie wskazano bezpośrednio, iż stosowano produkt Oramorph

³ Zgodnie z danymi wnioskodawcy w badaniu MERITO stosowano produkt Oramorph w postaci roztworu

– Faura 1996 (badanie dwuramienne) - porównanie doustnego roztworu SM IR z tabletkami SR⁴;

- badania przeprowadzone w populacji pacjentów z bólem innym niż nowotworowy:
 - 2 badania randomizowane - porównanie efektywności klinicznej roztworu siarczanu morfiny w postaci kropli o natychmiastowym uwalnianiu z placebo u pacjentów z włóknieniową chorobą śródmiąższową płuc (Kronborg-White 2020a, Kronborg-White 2020b) oraz z doustnym oksykodonem u pacjentów z dusznościami i przewlekłą niewydolnością serca (Oxberry 2011a, Oxberry 2011b);
 - 3 prospektywne badania jednoramienne: ORTIBER, TIME i ORTIBARN – ocena efektywności klinicznej SM IR w postaci roztworu⁵;

Dodatkowo przedstawiono *wyniki badań o niższej wiarygodności, niespełniających warunków do włączenia do zasadniczej części analizy, głównie z uwagi na fakt, że wnioskowaną interwencję stosowano w leczeniu ostrych bólów, niewywołanych chorobami przewlekłymi*, w tym:

- 5 badań randomizowanych: Fanelli 2014, Hanks 1981, Wilder-Smith 1994, McCormack. 1993, Simon 2016
- 2 badania jednoramienne: Delgove 2019, Gourlay 1995;
- 1 badanie prospektywne: Welsh 1983.

Ponadto, ze względu na brak możliwości przeprowadzenia wiarygodnego porównania pośredniego, w AKL wnioskodawcy poglądowo zaprezentowano wyniki 2 badań randomizowanych, w których porównywano SM w postaci tabletek IR (Christrup 1999) oraz w postaci wstrzyknięć podskórnych (Sun 2022) odpowiednio z SM w postaci tabletek SR oraz z kombinacją SM w postaci wstrzyknięć podskórnych z tabletką SR⁶.

W zakresie oceny profilu farmakokinetycznego przedstawiono wyniki randomizowanego badania Atrux-Tallau 2022, zawierającego m.in. porównanie SM w postaci tabletek IR (produkt Sevredol10 mg) z roztworem doustnym w dawce jednostkowej 30 mg/5 ml (produkt Oramorph).

W ramach przeglądu opracowań wtórnych zidentyfikowano 2 przeglądy systematyczne bez meta-analizy sieciowej: Wiffen 2016 oraz Wiffen 2014.

Co więcej, w związku z odpowiedzią na pismo w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych z dnia 12.05.2023 r., znak OT.423.0.6.2023.4.KO, na prośbę analityków Agencji przedstawiono wyniki badań w zakresie biorównoważności/biodostępności wykorzystanych w procesie rejestracji wnioskowanej interwencji (dane poufne pozyskane od wnioskodawcy):



Komentarz Analityków:

W związku z brakiem badań bezpośrednio porównujących stosowanie produktu Oramorph z wybranymi komparatorami, tj. SM w postaci tabletek o niemodyfikowanym uwalnianiu oraz SM w postaci roztworu do wstrzykiwań we wnioskowanych wskazaniach, w niniejszej AWA skrótowo omówiono wyniki RCT badań porównujących SM roztwór doustny vs SM w postaci tabletek SR w populacji pacjentów z bólem nowotworowym (Thirwell 1989, Goughnour 1989/Arkininstall. 1989, Ventafridda 1989, Panish 1993, Finn 1993, Walsh 1992, Deschamps 1992). Odstępiono od prezentacji wyników badania Faura 1996 (populacja pacjentów z bólem nowotworowym, badanie nierandomizowane) z uwagi na fakt, iż stanowi próbę z niższego poziomu hierarchii dowodów naukowych względem wskazanych powyżej badań RCT.

Przedstawiono również wyniki przeglądu systematycznego Wiffen 2016, którego celem była ocena skuteczności doustnej morfiny w łagodzeniu bólu nowotworowego oraz przeglądu Wiffen 2014 dotyczącego wpływu leczenia opioidami na świadomość, apetyt i pragnienie. Ze względu na przedmiot zlecenia przedstawiono wyniki

⁴ Interwencję o niemodyfikowanym uwalnianiu w badaniu Faura 1996 stanowił doustny roztwór siarczanu morfiny. Nie wskazano bezpośrednio, iż stosowano produkt Oramorph.

⁵ zgodnie z danymi wnioskodawcy w badaniach ORTIBER, TIME i ORTIBARN stosowano produkt Oramorph w postaci roztworu

⁶W uzasadnieniu dla braku przeprowadzenia porównania pośredniego wnioskodawca wskazuje: *Wyniki badań klinicznych dla obu komparatorów nie mogły zostać wykorzystane do porównania pośredniego ze względu na fakt, że w ramionach leczenia w badaniu Sun i wsp. 2022 zastosowano siarczan morfiny w postaci iniekcji oraz siarczan morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, podawany jednocześnie z siarczanem morfiny w postaci iniekcji a w badaniu Christrup i wsp. 1999 nie odnaleziono danych na temat dawkowania leków jak i potwierdzenia, że pacjentom podawano siarczan morfiny.*

odnoszące się do skuteczności i bezpieczeństwa stosowania doustnej morfiny w postaci o natychmiastowym uwalnianiu.

W przedmiotowej AKL, wyodrębniono też podstawowe wyniki badań jednoramiennych: MERITO, TIME, ORTIBARN oraz ORBITER, w których podano informację o zastosowaniu bezpośrednio produktu Oramorph w postaci roztworu doustnego (informacja uzyskana od wnioskodawcy).

Dodatkowo skrótowo przedstawiono wyniki badań Atrux-Tallau 2022, [redacted] dotyczących m.in. profilu farmakologicznego SM w postaci roztworu doustnego i SM w postaci tabletek o niemodyfikowanym i przedłużonym uwalnianiu przeprowadzone na zdrowych ochotnikach (*Informacje na podstawie innych źródeł* rozdz. 4.2.2).

Do badań Chrstrup 1999 oraz Sun 2022 dotyczących skuteczności odpowiednio SM w postaci tabletek SR oraz w postaci wstrzyknięć podskórnych, przedstawionych poglądowo w AKL wnioskodawcy, odniesiono się w komentarzu do nieniniejszej analizy (rozdz. 4.3).

W odniesieniu do badań Kronborg-White 2020 i Oxberry 2011, należy zauważyć, iż nie dotyczyły one bezpośrednio leczenia bólu (populacji objętej przedmiotowym zleceniem), lecz wpływu morfiny na leczenie duszności odpowiednio u pacjentów z włókniową chorobą śródmiąższową płuc oraz przewlekłą niewydolnością serca. W związku tym, odstąpiono od ich prezentacji w ramach niniejszej AWA. Charakterystyki oraz wyniki powyższych badań przedstawiono w AKL wnioskodawcy w rozdz. 6.

Wyniki badań Fanelli 2014, Hanks 1981, Wilder-Smith 1994, McCormack. 1993, Simon 2016, Delgove 2019, Gourlay 1995, Welsh 1983, niespełniających kryteriów włączenia do zasadniczej części AKL wnioskodawcy (badania dodatkowe) znajdują w rozdziale 20.5 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W tabeli poniżej przedstawiono skróconą charakterystykę badań dotyczących efektywności klinicznej SM w postaci roztworu doustnego włączonych do zasadniczej części AKL wnioskodawcy, których wyniki zaprezentowano w ramach niniejszej AWA (szczegółowy opis badań zawarto w rozdz. 20.4 AKL wnioskodawcy).

Tabela 11. Skrócona charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (źródło AKL wnioskodawcy).

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Finn 1993 <u>Źródło finansowania:</u> Roxane Laboratories, Inc, Columbus, OH.	<u>Typ badania:</u> Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, krzyżowe, kontrolowane, wielośrodkowe (ośrodek Cross Cancer Institute w Kanadzie, Hospicjum Południowo-Wschodniego Michigan w Southfield i University of Colorado College of Medicine w Denver). <u>Hipoteza:</u> brak informacji na temat stosowanej hipotezy <u>Grupa badana I:</u> doustny roztwór siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu (IR), podawany w dawce 20 mg co 4 godziny i tabletki placebo, identyczne z tabletkami siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu co 12 godzin (produkt Roxanol) <u>Grupa badana II:</u> doustny roztwór SM o przedłużonym uwalnianiu (SR), podawany w dawce 30 mg co 12 godzin i roztwór placebo, identyczny z roztworem siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu co 4 godziny. <u>Schemat leczenia:</u> W pierwszym dniu badania wszyscy pacjenci otrzymali swoje dotychczasowe dzienne dawki morfiny o natychmiastowym uwalnianiu, dla których zebrano dane wyjściowe. W 2. i 3. dniu badania każdy pacjent otrzymał leczenie, do którego został zrandomizowany a w 4. dniu – alternatywne leczenie, które otrzymywał przez kolejne 3 dni. Pacjenci otrzymywali roztwór morfiny o natychmiastowym uwalnianiu lub placebo roztworu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu co 4 godz. Pacjenci otrzymywali tabletki morfiny SR lub placebo o godzinie 10:00 i 22:00.	Pacjenci w wieku powyżej 18 lat z bólem spowodowanym zaawansowanym nowotworem. Wszyscy byli pacjentami ambulatoryjnymi, którymi opiekowano się w ich domach z oczekiwaną długością życia dłuższą niż tydzień, ale krótszą niż 6 miesięcy i z niezmiennym silnym bólem, który wymagał leczenia stabilną, dzienną dawką co najmniej 60 mg doustnej morfiny o natychmiastowym działaniu. <u>Liczebność populacji (N):</u> 34 Grupa badana I: 15 Grupa badana II: 19	- złagodzenie bólu, oceniane w 100-milimetrowej wizualnej skali analogowej (VAS); - częstość występowania bólu przebijającego; - profil bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Thirlwell 1989 <u>Źródło finansowania:</u> Purdue Frederick, Inc., Toronto, Ontario, Canada.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 3 dni dla pierwszego leku i 3 dni dla leku alternatywnego.</p> <p><u>Typ badania:</u> randomizowane, podwójnie zaślepienie, w układzie krzyżowym <u>Hipoteza:</u> superiority <u>Grupa badana I:</u> doustny roztwór SM, podawany w dawce 20 mg co 4 godziny. <u>Grupa badana II:</u> doustne tabletki SM SR, podawane w dawce 30 mg co 12 godzin lub co 8 godzin u pacjentów, którzy wymagali stosowania dawki 90 mg/dobę. <u>Schemat leczenia:</u> w obu fazach podawano taką samą całkowitą dzienną dawkę morfiny. W pierwszej fazie badania pacjenci otrzymywali badane leki w stałej dziennej dawce przez co najmniej 5 dni. Pacjenci przechodzili do alternatywnego leczenia w dzień po ocenie farmakokinetycznej przeprowadzonej podczas fazy pierwszej. Pacjenci otrzymywali lek fazy drugiej przez co najmniej 5 dni, a ocena farmakokinetyczna była taka sama jak w fazie pierwszej. <u>Okres leczenia:</u> co najmniej 5 dni dla każdej fazy badania.</p>	<p>Dorośli pacjenci cierpiący na silny ból związany z chorobą nowotworową, którzy wymagali doustnej terapii opioidami.</p> <p><u>Liczebność populacji (N):</u> 23 Grupa badana I: 12 Grupa badana II: 11</p>	<p>- stężenie maksymalne i minimalne morfiny w osoczu; - średnie pole powierzchni pod krzywą (AUC); - ocena natężenia bólu; - ocena konieczności użycia dodatkowej dawki morfiny; - profil bezpieczeństwa.</p>
<p>Goughnour 1989/Arkininstall 1989 <u>Źródło finansowania:</u> Purdue Frederick Inc., Toronto</p>	<p><u>Typ badania:</u> randomizowane, podwójnie zaślepienie, krzyżowe, wieloosrodkowe. <u>Hipoteza:</u> brak informacji o podejściu do stosowanej hipotezy <u>Okres leczenia:</u> po okresie miareczkowania, dawki przydzielonego badanego leku utrzymywano przez 10 dni a następnie pacjentów przestawiono na identyczną dzienną dawkę drugiego z badanych leków przez dodatkowe 10 dni. <u>Grupa badana I:</u> doustne tabletki SM SR o mocy 30, 60 i 100 mg, podawane co 12 godzin. <u>Grupa badana II:</u> doustny roztwór SM w stężeniu 5 mg/ml, podawany co 4 godziny. Po 12-godzinnej ocenie pojedynczej dawki, każdy pacjent został losowo przydzielony do poddania się miareczkowaniu dawki morfiny w obu postaciach w warunkach podwójnie ślepej próby. Tabletki SR podawano o 7:00 i 19:00, a doustny roztwór SM co 4h.</p>	<p>Pacjenci w wieku powyżej 19 lat, cierpiący na przewlekły i silny ból związany z chorobą nowotworową.</p> <p><u>Liczebność populacji:</u> 17 Grupa badana I/II: 17 (badanie cross-over)</p> <p>Ogółem w analizie danych uwzględniono jedynie 17 pacjentów.</p>	<p>- natężenie bólu w skali VAS; - zapotrzebowanie na dodatkową dawkę siarczanu morfiny; - czas, w którym przyjmowano uzupełniającą morfinę przez cały 12-godzinny odstęp między kolejnymi dawkami; - profil bezpieczeństwa</p>
<p>Ventafridda 1989 <u>Źródło finansowania:</u> brak danych</p>	<p><u>Typ badania:</u> Referencja opisuje dwa badania: - badanie randomizowane (brak informacji o podejściu do stosowanej hipotezy: <i>superiority</i> czy <i>non-inferiority</i>) - badanie otwarte. Badanie randomizowane <u>Grupa badana I:</u> doustny roztwór SM, podawany co 4 godziny. Początkowe dawki roztworu morfiny wahały się od minimum 24 mg/dobę do maksymalnie 144 mg/dobę podawane w postaci 4% roztworu, tj. 4 mg/ml); <u>Grupa badana II:</u> doustne tabletki SM SR, podawane co 12 godzin. Początkowe dawki morfiny wahały się od minimum 20 mg/dobę do maksymalnie 120 mg/dobę (podawane w postaci tabletek o mocy 10 mg i 30 mg). Jako leki wspomagające zastosowano niesteroidowy lek przeciwzapalny (Diklofenak sodowy 75 mg trzy razy na dobę) oraz lek przeciwwymiotny o działaniu ośrodkowym (haloperidol 20 mg dziennie, w dwóch dawkach doustnie). <u>Okres leczenia:</u> co najmniej 14 dni. Badanie otwarte: <u>Grupa badana:</u> doustne tabletki siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu <u>Okres leczenia:</u> Badanie otwarte - do 77 dni.</p>	<p>Pacjenci cierpiący na zaawansowany ból nowotworowy</p> <p>Jako leki wspomagające zastosowano NLPZ oraz lek przeciwwymiotny o działaniu ośrodkowym.</p> <p>Badanie randomizowane <u>Liczebność populacji (N):</u> 70 Grupa badana I: 35 Grupa badana II: 35 Badanie otwarte <u>Liczebność populacji (N):</u> 113</p>	<p>- ocena nasilenia bólu w skali liczbowej lub słownej; - dawka przyjętego leku i odstęp pomiędzy kolejnymi przyjmowanymi lekami; - profil bezpieczeństwa.</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Walsh 1992</p> <p><u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Roxane laboratories, Inc., Columbus, Ohio.</p>	<p><u>Typ badania:</u> randomizowane, podwójnie zaślepione, krzyżowe, wieloośrodkowe</p> <p><u>Hipoteza:</u> brak informacji</p> <p><u>Grupa badana I:</u> doustny roztwór siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu, podawany w dawce 30 mg co 4 godziny</p> <p><u>Grupa badana II:</u> doustne tabletki siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu, podawane w dawce 30 mg co 12 godzin</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> w 1. dniu badania wszyscy pacjenci otrzymywali roztwór SM co 4 godziny. W 2. i 3. dniu każdy pacjent otrzymał albo tabletkę siarczanu morfiny SR przygotowywaną przez farmaceutę (10 mg/ml), a następnie natychmiast roztwór doustny placebo identyczny z roztworem siarczanu morfiny IR lub roztwór siarczanu morfiny IR, a następnie natychmiast tabletki placebo, identyczne z tabletkami siarczanu morfiny SR. W 4. dniu pacjenci zostali przestawieni na alternatywne leczenie, które otrzymywali przez następane trzy dni.</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 2 dni pierwszym lekiem i 3 dni drugim lekiem.</p>	<p>Pacjenci w wieku powyżej 18 lat, cierpiący na przewlekły i silny ból związany z chorobą nowotworową, z oczekiwaną długością życia przekraczającą tydzień w chwili włączenia do badania</p> <p><u>Liczebność populacji:</u> 27</p> <p>Grupa badana I: 13</p> <p>Grupa badana II: 14</p>	<ul style="list-style-type: none"> - ocena nasilenia bólu w skali VAS; - częstość występowania bólu przebijającego; - profil bezpieczeństwa
<p>Panish 1993</p> <p><u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Songklanagarind Hospital Foundation, Hat Yai Thailand.</p>	<p><u>Typ badania:</u> randomizowane, pojedynczo zaślepione, krzyżowe, jednoośrodkowe (Szpital Songklanagarind), typu II^A (brak informacji o podejściu do stosowanej hipotezy: <i>superiority</i> czy <i>non-inferiority</i>).</p> <p><u>Grupa badana I:</u> doustny roztwór siarczanu morfiny w dawce 5-10 mg, podawany co 4 godziny.</p> <p><u>Grupa badana II:</u> doustne tabletki siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu, podawane w dawce 10 lub 30 mg co 12 godzin.</p> <p><u>Czas trwania badania:</u> od lipca 1989 roku do września 1990 roku.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> W pierwszej grupie pacjentów stosowano tabletki siarczanu morfiny SR w dawce 10 lub 30 mg co 12 godzin przez 7 dni. Następnie lek zmieniono na doustny roztwór siarczanu morfiny w dawce 5-10 mg co 4 godziny przez co najmniej 7 dni. W drugiej grupie pacjentom w pierwszej kolejności przepisywano doustny roztwór SM i dostosowywano dawkę, aż pacjenci czuli się zadowoleni z leczenia przez 7 dni, a następnie zmieniono na tabletki SM SR przez co najmniej 7 dni.</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 7 dni pierwszym lekiem i co najmniej 7 dni drugim lekiem</p>	<p>Pacjenci z silnym bólem spowodowanym chorobą nowotworową.</p> <p><u>Liczebność populacji:</u> 49</p> <p>Grupa badana I: 22.</p> <p>Grupa badana II: 27.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - ocena nasilenia bólu w skali VAS; - ocena bólu dokonywana przez pielęgniarkę w punktacji 0-3; - czas snu w ciągu nocy i dnia; - profil bezpieczeństwa
<p>Deschamps 1992</p> <p><u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> brak sponsora</p>	<p><u>Typ badania:</u> randomizowane, podwójnie zaślepione, dwufazowe, w układzie krzyżowym, wieloośrodkowe (cztery ośrodki onkologiczne), typu II^A (brak informacji o podejściu do stosowanej hipotezy: <i>superiority</i> czy <i>non-inferiority</i>).</p> <p><u>Grupa badana I:</u> doustny roztwór siarczanu morfiny IR, podawany co 4 godziny.</p> <p><u>Grupa badana II:</u> doustne tabletki SM SR, podawane co 12 godzin.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> randomizowany okres badania poprzedzała faza miareczkowania, podczas której ustalano dzienną dawkę siarczanu morfiny wymaganą do odpowiedniej kontroli bólu. SM w tabletkach podawano co 12 godzin a SM w postaci roztworu co 4 godziny.</p> <p>Jeśli pacjenci doświadczali bólu przebijającego, dozwolona była dodatkowa dawka siarczanu morfiny. NLPZ oraz leki przeciwwymiotne stosowane przed włączeniem do badania były utrzymywane w tych samych dawkach podczas badania.</p> <p>W randomizowanej części badania stosowano takie same procedury, jak w okresie miareczkowania, z</p>	<p>Pacjenci powyżej 18 roku życia, odczuwający silny ból nowotworowy z powodu przerzutów o takim nasileniu, że uzasadnione było przyjmowanie opioidów.</p> <p><u>Liczebność populacji:</u> 12 (w randomizowanej fazie badania przeprowadzonej w układzie krzyżowym)</p> <p>Faza I: 8 SM SR tabletki/4 SM IR roztwór</p> <p>Faza II: 4 SM SR tabletki/8 SM IR roztwór</p>	<ul style="list-style-type: none"> - ocena nasilenia bólu w skali VAS; - ocena nasilenia bólu w słownej skali VRS, składającej się z aktualnej skali natężenia bólu (PPI); - czas podania i dawka dodatkowej morfiny podczas występowania bólu przebijającego; - profil bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>następującymi wyjątkami: fazy I i II trwały po 7 dni i nie wolno było modyfikować dawek badanych leków.</p> <p>W fazie I pacjenci otrzymywali badany lek, siarczan morfiny w postaci roztworu IR lub siarczan morfiny w postaci tabletki SR, w ostatecznej dawce ustalonej podczas fazy miareczkowania. Następnego dnia po zakończeniu fazy I, pacjenci przechodzili do fazy II, w której podawano alternatywne leczenie w tej samej całkowitej dawce dobowej przez kolejne 7 dni.</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 7 dni pierwszym lekiem i 7 dni drugim lekiem.</p>		
Badania jednoramienne			
<p>MERITO 2018 (De Conno 2008) <u>Źródło finansowania:</u> brak danych</p>	<p><u>Typ badania:</u> jednoramienne, otwarte, fazy IV, wieloośrodkowe.</p> <p><u>Interwencja:</u> SM o niezmodyfikowanym uwalnianiu, stosowany doustnie (Oramorph; zgodnie z informacją wnioskodawcy stosowany w postaci roztworu), w początkowej dawce wynoszącej 5 (w przypadku pacjentów z bólem nieodpowiednio kontrolowanym pomimo stosowania leków przeciwbólowych z I stopnia drabiny analgetycznej WHO) lub 10 mg (w przypadku pacjentów z bólem nieodpowiednio kontrolowanym pomimo stosowania leków przeciwbólowych z II stopnia drabiny analgetycznej WHO tj. kodeiny z paracetamolem, tramadolu) co 4 godziny.</p> <p>Dawkowanie zgodne z ChPL Oramorph</p> <p><u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 5 dni</p>	<p>Pacjenci w wieku co najmniej 18 lat z bólem nowotworowym, niestosujący wcześniej morfiny lub innych silnych opioidów, aktualnie przyjmujący leki przeciwbólowe I lub II szczebla drabiny analgetycznej WHO.</p> <p><u>Liczebność populacji:</u> N=159</p>	<ul style="list-style-type: none"> - nasilenie bólu, oceniane w skali numerycznej 0-10 - czas z odpowiednią kontrolą bólu (główny punkt końcowy); - zmiany w dawkowaniu morfiny; - czas do uzyskania kontroli bólu; - konieczność stosowania dodatkowych (ratunkowych) dawek morfiny; - profil bezpieczeństwa
<p>ORTIBER (Gatti 2009) <u>Źródło finansowania:</u> brak finansowania zewnętrznego.</p>	<p><u>Typ badania:</u> jednoramienne, otwarte, prospektywne, wieloośrodkowe</p> <p><u>Interwencja:</u> SM o szybkim uwalnianiu, stosowany doustnie (Oramorph; zgodnie z informacją wnioskodawcy stosowany w postaci roztworu), w początkowej dawce wynoszącej 5 (w przypadku pacjentów niestosujących wcześniej opioidów) lub 10 mg (w przypadku pacjentów stosujących wcześniej opioidy) co 4 godziny.</p> <p>SM stosowano co 4h (przed pójściem spać stosowano podwójną dawkę w celu uniknięcia konieczności stosowania leku w nocy).</p> <p><u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 5 dni dla morfiny o szybkim uwalnianiu + 30 dni dla morfiny o przedłużonym uwalnianiu (wizyta w 5., 15. i 30. dniu terapii morfina o przedłużonym uwalnianiu).</p>	<p>Pacjenci w wieku co najmniej 18 lat z bólem nowotworowym lub nienowotworowym, niestosujący lub stosujący wcześniej opioidy.</p> <p><u>Liczebność populacji:</u> 172.</p> <p>- 72 pacjentów (41,9%) z bólem nowotworowym</p> <p>W tym: 31 pacjentów z nowotworem w obrębie brzucha, 29 z nowotworem w obrębie klatki piersiowej</p> <p>- 100 pacjentów (58,1%) z bólem nienowotworowym</p> <p>W tym: 55% pacjentów z zapaleniem kości i stawów</p>	<ul style="list-style-type: none"> - nasilenie bólu, oceniane w skali VAS 0-10 w ocenie pacjenta i lekarza; - liczba epizodów bólu przebijającego; - konieczność stosowania dodatkowych (ratunkowych) dawek morfiny; - odsetek pacjentów z redukcją bólu o >50% względem wartości wyjściowych; - profil bezpieczeństwa.
<p>TIME (Presti 2010) <u>Źródło finansowania:</u> brak finansowania zewnętrznego.</p>	<p><u>Typ badania:</u> jednoramienne, otwarte, prospektywne, wieloośrodkowe (3 ośrodki we Włoszech),</p> <p><u>Interwencja:</u> SM o szybkim uwalnianiu, stosowany doustnie (Oramorph; zgodnie z informacją wnioskodawcy stosowany w postaci roztworu).</p> <p>SM stosowano w razie potrzeby w dawce od 10 do 20 mg co 4 godziny (6 razy na dobę) w celu stabilizacji bólu.</p> <p>Pacjenci z ostrym bólem przebijającym, mogli poprosić o ratunkowe podanie dodatkowej morfiny doustnej SM IR, w dawce odpowiadającej stale stosowanej.</p> <p>Stosowano prewencyjne leczenie przeciwko zaparciom.</p> <p><u>Czas trwania badania:</u> od września do grudnia 2009 roku.</p>	<p>Pacjenci w wieku co najmniej 18 lat z bólem nowotworowym lub nienowotworowym, z epizodami bólu przebijającego.</p> <p><u>Liczebność populacji:</u> 85</p> <p>- 71 (83,5%), z bólem nowotworowym, w tym 35 pacjentów z przerzutami</p> <p>- 14 (16,5%) z bólem nienowotworowym (nie podano szczegółowych danych dotyczących źródła bólu)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - czas do częściowej redukcji bólu (redukcja bólu o >50% w skali Numerycznej); - całkowite złagodzenie bólu przebijającego; - liczba epizodów bólu przebijającego; - konieczność stosowania dodatkowych dawek morfiny i średnia dobowy dawka morfiny; - odsetek pacjentów z redukcją bólu o >50% względem wartości wyjściowych; - średnie dzienne nasilenie bólu; - ocena stanu sprawności w skali Karnofsky'ego; - ocena jakości snu;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
			- profil bezpieczeństwa
ORTIBARN (Gatti 2010) <u>Źródło finansowania:</u> brak finansowania zewnętrznego, wsparcie edytorskie i językowe: Molteni Farmaceutici, Inc., Italy.	<u>Typ badania:</u> jednoramienne, otwarte, prospektywne, wieloośrodkowe (3 ośrodki we Włoszech), <u>Interwencja:</u> SM o niezmodyfikowanym uwalnianiu, stosowany doustnie (produkt Oramorph w postaci roztworu – dane wnioskodawcy). Dawka od 5 do 10 mg co 4h; dwukrotność dawki była stosowana na noc, w celu uniknięcia przerwania snu. Początkowa terapia morfiną o niezmodyfikowanym uwalnianiu była przepisana na minimum liczby dni niezbędnych do opanowania bólu (zmniejszenie nasilenia bólu do co najmniej 50% wartości wyjściowej). Po osiągnięciu tego celu pacjenci otrzymywali następnie leczenie opioidem SR innego typu niż poprzednio. <u>Okres leczenia i obserwacji:</u> terapia SM w postaci roztworu stosowana była do momentu opanowania bólu (zazwyczaj do 3-5 dni, maksymalnie 7), następnie terapia wybranym opioidem o przedłużonym uwalnianiu do 14 dni.	Pacjenci w wieku co najmniej 18 lat z bólem nowotworowym lub nienowotworowym, stosujący wcześniej opioidy <u>Liczebność populacji:</u> 326 - 149 (54,7%) z bólem nowotworowym, w tym 110 chorych miało przerzuty - 177 (54,3%) z bólem nienowotworowym, głównie związany z zapaleniem kości i stawów	- średnie dzienne nasilenie bólu w skali numerycznej; - liczba epizodów bólu przebijającego; - ocena dobowej dawki stosowanej morfiny; - czas trwania terapii morfiną o niezmodyfikowanym uwalnianiu; - rodzaj opioidów stosowanych po morfinie o niezmodyfikowanym uwalnianiu; - ocena jakości życia i snu; - profil bezpieczeństwa.

Skróty: SM – siarczan morfiny; IR – natychmiastowe (niezmodyfikowane) uwalnianie (ang. immediate-release); SR – przedłużone uwalnianie (ang. sustained-release)

Szczegółowe charakterystyki badań uwzględnionych przez wnioskodawcę dodatkowo (Fanelli 2014, Hanks 1981, Wilder-Smith 1994, McCormack. 1993, Simon 2016, Delgove 2019, Gourlay 1995, Welsh 1983) oraz badań dotyczących wyłącznie komparatorów tj. SM IR w postaci tabletek (Christrup 1999) oraz SM w postaci roztworu do wstrzykiwań (Sun 2022) znajdują się w rozdziale 20.4 AKL.

Opisy badań dotyczących oceny profilu farmakokinetycznego i biorównoważności różnych postaci SM, w tym roztworu SM o niezmodyfikowanym uwalnianiu (produkt Oramorph) przedstawiono w rozdz. 20.4 AKL (badanie Atrux-Tallau 2022) oraz uzupełnieniu analiz skierowanym do Agencji w odpowiedzi na pismo w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych () - dane poufne udostępnione przez wnioskodawcę).

Charakterystyka i wyniki z opracowań (badań) wtórnych zaprezentowane zostały w rozdz. 4.2.1.1 przedmiotowej AWA.

Opis skal/kwestionariuszy wykorzystanych do oceny głównych punktów końcowych uwzględnionych w badaniach analizy klinicznej przedstawiono w poniższej tabeli. Pełny opis wykorzystanych skal przedstawiono w rozdz. 20.12 AKL wnioskodawcy)

Tabela 12. Charakterystyka wybranych skal/testów/kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej (źródło AKL wnioskodawcy).

Nazwa skali/ kwestionariusza	Opis
VAS (ang. Visual Analogue Scale) Wizualna skala analogowa	Skala VAS to prosta metoda służąca do oceny jakiejś zmiennej subiektywnej cechy lub postawy (np. bólu), która może przybierać wartości w sposób ciągły i nie daje się precyzyjnie zmierzyć dostępnymi urządzeniami. Skala najczęściej ma postać linijki o długości 10 cm, ze skrajnymi określeniami na obu końcach. Pacjent wskazuje palcem lub suwakiem własną ocenę danej cechy lub postawy.
NRS (ang. Numerical Rating Scale) Punktowa skala numeryczna	W Numerycznej Skali Oceny (NRS) pacjenci proszeni są o zakreślenie liczby od 0 do 10, od 0 do 20 lub od 0 do 100, która najlepiej odpowiada ich intensywności bólu. Zero zwykle oznacza „całkowity brak bólu”, podczas gdy górna granica oznacza „najgorszy możliwy ból”. Źródło: https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/numeric-rating-scale
VRS (ang. Verbal Rating Scale) Werbalna ocena bólu	W Verbal Rating Scale przymiotniki są używane do opisanie różnych poziomów bólu. Respondent proszony jest o zaznaczenie przymiotnika, który najlepiej pasuje do natężenia bólu. Podobnie jak w VAS, należy zdefiniować dwa punkty końcowe, takie jak „całkowity brak bólu” i „wyjątkowo intensywny ból”. Pomiędzy tymi skrajnościami różne przymiotniki opisujące różne poziomy natężenia bólu są umieszczone w kolejności nasilenia bólu. W badaniach klinicznych stosuje się głównie cztero- do sześciopunktowe VRS. Inną formą VRS jest behawioralna skala oceny, w której różne poziomy bólu są opisywane za pomocą zdań zawierających parametry behawioralne.
PPI (ang. Present Pain Intensity) Aktualna skala natężenia bólu	Aktualny wskaźnik natężenia bólu składa się z sześciu przymiotników: brak bólu (0), łagodny (1), dyskomfort (2), przygnębiający (3), okropny (4) i rozdzierający (5). Zarówno VAS, jak i PPII dostarczają danych tylko o natężeniu bólu, a nie o jakości bólu.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości włączonych do przeglądu randomizowanych badań z wykorzystaniem kryteriów narzędzia przedstawionego w Cochrane Handbook, natomiast badań jednoramiennych oraz nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną odpowiednio za pomocą skali NICE i NOS (ang. Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale).

Wyniki oceny badań RCT przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Ocena ryzyka błędu dla badań randomizowanych wg Cochrane przeprowadzona przez wnioskodawcę.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Inne czynniki
Thirwell 1989	niejasne	niejasne	Niskie	niskie	niejasne	niskie	niejasne
Goughnour. 1989/Arkinstall 1989	wysokie	wysokie	Niskie	niskie	niejasne/ wysokie	niskie	niskie
Ventafridda 1989	wysokie	wysokie	Wysokie	wysokie	niejasne	niskie	niskie
Panish 1993	wysokie	wysokie	Niejasne	niejasne	niejasne	niskie	niskie
Finn 1993	niejasne	niejasne	Niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Walsh 1992	niskie	wysokie	niskie	niskie	niejasne	niskie	niskie
Deschamps 1992	niejasne	wysokie	niskie	niskie	niskie	niejasne/ wysokie	wysokie

Badania jednoramienne MERITO, ORTIBER, ORTIBARN oceniono w skali NICE na 6/8 pkt. Natomiast badanie TIME na 5/8 pkt. We wszystkich powyższych badaniach punkty zostały obniżone ze względu na brak informacji o kolejności włączania pacjentów oraz brak prezentacji wyników w podziale na podgrupy. W badaniu TIME dodatkowo nie przedstawiono kryteriów wykluczenia z badania.

Ocena przeprowadzona przez wnioskodawcę jest zgodna z oceną analityków Agencji.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14. Ocena wiarygodności badania MERITO, ORTIBER, ORTIBARN oraz TIME przy wykorzystaniu skali NICE na podstawie AKL wnioskodawcy

Oceniane kryterium	Akronim badania			
	MERITO	ORTIBER 0	TIME	ORTIBARN
Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	TAK	TAK	TAK	TAK
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK	TAK	TAK	TAK
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK	TAK	<u>NIE</u>	TAK
Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	TAK	TAK	TAK	TAK
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK	TAK	TAK	TAK
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	<u>NIE</u>	<u>NIE</u>	<u>NIE</u>	<u>NIE</u>
Czy opisano jasno wyniki badania?	TAK	TAK	TAK	TAK
Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów?	<u>NIE</u>	<u>NIE</u>	<u>NIE</u>	<u>NIE</u>
Ocena	6/8 punktów	6/8 punktów	5/8 punktów	6/8 punktów

Ocenę jakości badań wtórnych przeprowadzono za pomocą skali AMSTAR 2.

Zgodnie z oceną wnioskodawcy, badanie Wiffen 2014 cechowało się bardzo niską jakością (negatywna ocena w więcej niż jednej krytycznej domenie). Punkty odjęto z powodu braku przeprowadzenia kompleksowej strategii wyszukiwania oraz braku uwzględnienia ryzyka błędu podczas interpretacji wyników przeglądu. Z kolei przegląd

Wiffen 2016 oceniono jako badanie niskiej jakości (jedna ocena w domenie krytycznej) ze względu na brak uwzględnienia podczas interpretacji wyników przeglądu oceny ryzyka błędu przeprowadzonej dla poszczególnych badań.

Analitycy Agencji zgadzają się z oceną wnioskodawcy, a szczegółową ocenę jakości poszczególnych badań zawarto w AKL wnioskodawcy w rozdz. 20.11, tabela 116.

Tabela 15. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2

Ocena krytycznych domen	Publikacja	
	Wiffen 2016	Wiffen 2014
Protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2)	TAK	TAK
Adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4)	TAK	NIE
Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7)	TAK	TAK
Ryzyko błędu poszczególnych badań włączonych do przeglądu (pozycja 9)	TAK	TAK
Adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11)	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
Uwzględnienie ryzyka błędu podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13)	NIE	NIE
Ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędu publikacji (pozycja 15)	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
Ocena końcowa	Niska	Bardzo niska

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (AKL wnioskodawcy, rozdział 10):

Poniżej przedstawiono ograniczenia jakości badań zidentyfikowane przez wnioskodawcę dla badań zaprezentowanych w ramach niniejszej AWA (pełny opis ograniczeń zidentyfikowanych przez wnioskodawcę zawarto w rozdz. 16. AKL wnioskodawcy).

Wnioskodawca wskazał następujące ograniczenia poszczególnych badań:

- *Thirwell 1989:*
 - *porównanie doustnego roztworu siarczanu morfiny z nieodpowiednim komparatorem;*
 - *nieodpowiednie stężenie wyjściowe roztworu morfiny w porównaniu do interwencji wnioskowanej;*
 - *relatywnie niska liczba włączonych pacjentów (N=28);*
 - *odległa data publikacji;*
- *Goughnour 1989 /Arkininstall 1989:*
 - *porównanie doustnego roztworu siarczanu morfiny z nieodpowiednim komparatorem;*
 - *nieodpowiednie stężenie wyjściowe roztworu morfiny w porównaniu do interwencji wnioskowanej;*
 - *relatywnie mała liczba włączonych pacjentów (N=29), ponadto w analizie danych uwzględniono jedynie 17 chorych;*
 - *do badania włączono wyłącznie pacjentów powyżej 19 roku życia;*
 - *odległa data publikacji;*
- *Ventafridda 1989:*
 - *porównanie doustnego roztworu siarczanu morfiny z nieodpowiednim komparatorem;*
 - *nieodpowiednie stężenie wyjściowe roztworu morfiny w porównaniu do interwencji wnioskowanej;*
 - *odległa data publikacji;*
- *Panish 1993:*
 - *porównanie doustnego roztworu siarczanu morfiny z nieodpowiednim komparatorem;*
 - *brak informacji na temat wyjściowego stężenia roztworu morfiny w porównaniu do interwencji wnioskowanej;*
 - *relatywnie niska liczba włączonych pacjentów (N=49);*
 - *odległa data publikacji;*
 - *badanie uwzględnia tylko pacjentów z Tajlandii;*
- *Finn 1993:*
 - *porównanie doustnego roztworu siarczanu morfiny z nieodpowiednim komparatorem;*
 - *podawano produkt leczniczy Roxanol;*
 - *relatywnie niska liczba włączonych pacjentów (N=34);*
 - *odległa data publikacji;*

- *Walsh 1992:*
 - *porównanie doustnego roztworu siarczanu morfiny z nieodpowiednim komparatorem;*
 - *podawano produkt leczniczy Roxanol;*
 - *relatywnie niska liczba włączonych pacjentów (N=34);*
 - *odległa data publikacji;*
- *Deschamps 1992:*
 - *porównanie doustnego roztworu siarczanu morfiny z nieodpowiednim komparatorem;*
 - *relatywnie niska liczba włączonych pacjentów;*
 - *odległa data publikacji;*
 - *nieodpowiednie stężenie wyjściowe roztworu morfiny w porównaniu do interwencji wnioskowanej;*
 - *brak wyników dla dwóch punktów końcowych związanych z natężeniem bólu, mimo opisanego sposobu ich oceny;*
- *MERITO:*
 - *badanie otwarte, jednoramienne;*
 - *w tekście publikacji brak danych na temat postaci farmaceutycznej siarczanu morfiny stosowanego doustnie, jednakże Zamawiający potwierdził, że w badaniu stosowano produkt Oramorph w postaci roztworu (postaci płynnej);*
- *ORTIBER:*
 - *badanie otwarte, jednoramienne;*
 - *w tekście publikacji brak danych odnośnie postaci farmaceutycznej siarczanu morfiny stosowanego doustnie, jednakże Zamawiający potwierdził, że w badaniu stosowano produkt Oramorph w postaci roztworu (postaci płynnej);*
 - *celem badania była głównie ocena stosowania siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu po leczeniu początkowym siarczanem morfiny o szybkim uwalnianiu [w postaci roztworu], a większość wyników podano dla okresu, w którym wnioskowaną interwencję stosowano jedynie w ramach leczenia ratunkowego; do badania kwalifikowano pacjentów z bólem nowotworowym i nienowotworowym;*
- *TIME:*
 - *badanie otwarte, jednoramienne;*
 - *w tekście publikacji brak danych na temat postaci farmaceutycznej siarczanu morfiny stosowanego doustnie, jednakże Zamawiający potwierdził, że w badaniu stosowano produkt Oramorph w postaci roztworu (postaci płynnej);*
 - *do badania kwalifikowano pacjentów z bólem nowotworowym i nienowotworowym; w przypadku oceny bezpieczeństwa częstość występowania zdarzeń niepożądanych przedstawiono jedynie na wykresie, bez podania konkretnych danych liczbowych;*
- *ORTIBARN:*
 - *badanie otwarte, jednoramienne;*
 - *w tekście publikacji brak danych na temat postaci farmaceutycznej siarczanu morfiny stosowanego doustnie, jednakże Zamawiający potwierdził, że w badaniu stosowano produkt Oramorph w postaci roztworu (postaci płynnej);*
 - *do badania kwalifikowano pacjentów z bólem nowotworowym i nienowotworowym; większość wyników podano dla okresu, w którym wnioskowaną interwencję stosowano jedynie w ramach leczenia wstępnego, przed przestawieniem na opioid o przedłużonym uwalnianiu;*
- *Atrux-Tallau 2022:*
 - *porównanie interwencji wnioskowanej z wybranym dla niej komparatorem przeprowadzono tylko w fazie pilotażowej badania;*
 - *każda z faz badania była przeprowadzona na zdrowych ochotnikach;*
 - *niewielka liczebność populacji w badaniu pilotażowym uniemożliwiła wyciągnięcie ostatecznych wniosków na temat biorównoważności dostępnych na rynku preparatów o natychmiastowym uwalnianiu (tabletki, kapsułki i roztwór) oraz nowo opracowanego leku w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej;*
- *Christrup 1999:*
 - *ograniczone wyniki dla skuteczności i profilu bezpieczeństwa;*
 - *brak pewności czy podawano siarczan morfiny;*
 - *brak informacji odnośnie początkowego stężenia obu leków i brak informacji na temat dawkowania;*
 - *relatywnie niska liczba włączonych pacjentów.*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- w większości badań RCT uwzględnionych w zasadniczej części AKL wnioskodawcy, oceniane interwencje stanowiły różne postacie farmaceutyczne i stężenia doustnego roztworu siarczanu morfiny, a nie bezpośrednio produkt Oramorph (Thirwell 1989, Goughnour 1989/Arkininstall. 1989, Ventafridda 1989, Panish 1993, Finn 1993, Walsh 1992, Deschamps 1992).

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (rozdz. 16 AKL wnioskodawcy):**

- *nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących stosowanie siarczanu morfiny w postaci doustnego roztworu (produkt leczniczy Oramorph) z wybranymi dla niego komparatorami. Postanowiono przeprowadzić porównanie pośrednie, ale nie odnaleziono żadnego badania, które porównywałoby siarczan morfiny w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu z tabletkami o przedłużonym uwalnianiu, które wybrano jako potencjalny wspólny komparator. W przypadku siarczanu morfiny w postaci iniekcji odnaleziono jedno badanie, ale po przeprowadzeniu oceny wskazań do stosowania, metodyki, dawkowania i schematu leczenia odstąpiono od przeprowadzenia porównania pośredniego ze względu na fakt, iż w jednym z ramion leczenia pacjenci stosowali siarczan morfiny w postaci iniekcji a w drugim stosowali siarczan morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, jednocześnie przyjmując siarczan morfiny w postaci iniekcji;*
- *nie zidentyfikowano badań oceniających siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu w leczeniu neuralgii popółpaścowej przewlekłej, wieloobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu I - odruchowej dystrofii współczulnej oraz typu II – kaulalgii;*
- *w związku z brakiem badań porównujących interwencję wnioskowaną z komparatorami oraz w związku z odstępniem od przeprowadzenia porównania pośredniego, przedstawienie skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa interwencji wnioskowanej opiera się na podstawie badań oceniających siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu z siarczanem morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, który nie stanowi komparatora w niniejszej analizie;*
- *w zasadniczej części analizy uwzględniono badania randomizowane oraz nierandomizowane, oceniające interwencję wnioskowaną względem siarczanu morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu. Badania różniły się znacznie pod względem długości okresu leczenia i obserwacji oraz dawkowania. Dodatkowo, zidentyfikowano badania, w których wyjściowe stężenie roztworu siarczanu morfiny było inne niż stężenie 20 mg/ml w przypadku interwencji wnioskowanej. Autorzy niektórych z włączonych badań podali informację o pacjentach przyjmujących doustny roztwór siarczanu morfiny, ale nie określono, że to były krople oraz że opisano porównanie siarczanu morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu z roztworem morfiny, bez określenia, że był to siarczan;*
- *niektóre z badań włączonych do zasadniczej części analizy zawierały bardzo ograniczone dane dotyczące wyników skuteczności klinicznej czy profilu bezpieczeństwa, bez graficznego i tabelarycznego przedstawienia wyników a często nawet bez wartości liczbowych.*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- W analizach wnioskodawcy jako komparator główny wybrano siarczan morfiny w postaci tabletek o niezmodyfikowanym, natychmiastowym działaniu (produkt leczniczy Sevredol 20 mg) oraz siarczan morfiny w postaci roztworu do iniekcji (produkt Morphini sulfas WZF) jako komparator dodatkowy w populacji pacjentów do 6. roku życia).

Jak wskazano w piśmie w sprawie niespełniania wymagań minimalnych z dnia 12.05.2023 r. (znak OT.423.0.6.2023.4.KO), zdaniem analityków Agencji, m.in. ze względu na szeroki zakres wnioskowanego wskazania i duże zróżnicowanie kliniczne pacjentów z analizowanej populacji oraz brak ograniczeń wiekowych w ChPL stosowanie siarczanu morfiny w postaci do wstrzyknięć pozostaje uzasadnione w populacji całkowitej objętej przedmiotowym wnioskiem, nie tylko u pacjentów poniżej 6. r.ż. (szczegółowy komentarz przedstawiono w rozdz. 3.6)

Należy jednak zauważyć, iż jak wskazano w przesłanej odpowiedzi, w odniesieniu do zakresu analizy klinicznej, *nie zawężano przeszukania baz danych pod względem wieku pacjentów*. Tym samym wyniki analizy klinicznej wnioskodawcy dotyczą wszystkich grup wiekowych.

- W badaniach włączonych do analizy klinicznej uwzględniono różne stężenia i postacie farmaceutyczne doustnego roztworu siarczanu morfiny. Przy czym, nie przedstawiono danych potwierdzających ich

porównywalną skuteczność. Na powyższą kwestię zwrócono uwagę w piśmie w sprawie niespełnienia przez analizy wnioskodawcy wymagań minimalnych.

W odpowiedzi wskazano m.in., iż nie odnaleziono żadnych danych literaturowych, które mówiłyby o różnicy w skuteczności działania różnych stężeń wyjściowych czy postaci farmaceutycznych doustnego roztworu siarczanu morfiny, gdyż dawkowanie morfiny jest uzależnione od nasilenia bólu i indywidualnej odpowiedzi/tolerancji pacjenta na leczenie.

Podano również informację, iż dostępne są/były w przeszłości różne stężenia doustnego roztworu siarczanu morfiny: 10 mg/5 ml, 30 mg/5 ml, 100 mg/5 ml, 20 mg/ml i różne postaci farmaceutyczne (pojemnik jednodawkowy, pojemnik z kroplomierzem i fiolką), co stwarzało jedynie większe możliwości dokładnego dostosowania postaci do indywidualnej sytuacji pacjenta (...).

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Badania RCT SM roztwór doustny vs SM w postaci tabletek SR – ból nowotworowy

Brak istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie porównania SM roztwór doustny vs SM w postaci tabletek SR w populacji pacjentów z bólem nowotworowym raportowano w odniesieniu do:

- natężenia bólu ocenianego w skali VAS (Goughnour 1989/Arkinstall 1989, Panish 1993, Finn 1993, Walsh 1992, Deschamps 1992) i w skali PPI (Thirwell 1989, Goughnour 1989/Arkinstall. 1989);
- zintegrowanego wyniku natężenia bólu, raportowanego jako średnia różnica w ocenie bólu pomiędzy 1. a 14. dniem leczenia (Ventafridda 1989);
- natężenia bólu ocenianego przez pielęgniarkę w skali od 0 do 3 punktów (Panish 1993);
- konieczności zastosowania ratunkowej dawki morfiny w celu opanowania bólu przebijającego (Goughnour 1989/Arkinstall 1989, Deschamps 1992);
- częstości występowania epizodów bólu przebijającego (Finn 1993; Walsh 1992);
- czasu snu w nocy i w trakcie dnia (Panish 1993).

Nie raportowano znaczących statystycznie różnic w skuteczności ocenianych terapii w odniesieniu do pozostałych punktów końcowych analizowanych w powyższych badaniach.

Badania jednoramienne

Stosowanie roztworu siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu w populacji pacjentów z bólem nowotworowym lub nienowotworowym wiązało się z osiągnięciem:

- Badanie MERITO – pacjenci z bólem nowotworowym:
 - IS redukcji natężenia bólu w skali numerycznej VAS po 3. dniach (7,63 vs 2,48) i 5. dniach (7,68 vs 1,67) terapii ($p < 0,001$)
 - kontroli bólu przez 79% pacjentów (95% CI: 72; 85, populacja ITT) w okresie 2h oraz 50% pacjentów w ciągu pierwszych 8 godzin. Mediana czasu do osiągnięcia kontroli bólu wynosiła 8 godzin [95% CI: 4; 8].
 - odsetkiem czasu z kontrolą bólu (% czasu podczas 5-dniowego okresu dostosowywania dawki, w którym wystąpiła co najmniej 50% redukcja nasilenia bólu względem wartości wyjściowej) na poziomie 75% (populacja ITT);
- Badanie ORTIBARN - z bólem związanym z chorobą nowotworową lub nienowotworową⁸:
 - IS redukcji intensywności bólu mierzonej w skali VAS względem wartości wyjściowych (7,9 vs 3,7, $p < 0,001$);

⁸ produkt Oramorph stosowano jako terapię wstępną przez ok. 3 dni (maks. 7.) następnie tabletki SM SR przez 14 dni jako terapii stałej

- kontroli bólu u 69,8% pacjentów do 3. dnia od rozpoczęcia terapii, u kolejnych 28% do czwartego lub piątego dnia; tylko 2% chorych wymagało dłuższego okresu stosowania morfiny w postaci roztworu o niezmodyfikowanym uwalnianiu, niezależnie od źródła bólu (pacjenci bólem związanym z chorobą nowotworową w większości uzyskały kontrolę bólu w ciągu pierwszych 3 dni (64,4% pacjentów), podobnie jak pacjenci z bólem nienowotworowym (74,3%)).
- IS redukcji częstości występowania epizodów bólu przebijającego po ok. 3 dniach stosowania SM w postaci roztworu o niemodyfikowanym uwalnianiu (ok. 95% pacjentów doświadczających średnio > 1 epizodu bólu przebijającego dziennie⁹ vs 75,6% po terapii SM IR w postaci roztworu, p<0,001)
- Badanie TIME - z bólem związanym z chorobą nowotworową lub nienowotworową:
 - redukcji natężenia bólu po 7. i 14. dniach terapii, zarówno dla pacjentów z bólem nowotworowym (5,63 vs 1,98 po 7.; 2,53 po 14. dniach.), jak i z bólem nienowotworowym (8,00 vs 1,00 po 7.; 1,38 po 14. dniach, p<0,0001);
 - IS poprawą stanu sprawności definiowanego wg Karnofsky'ego po 14. dniach leczenia dla pacjentów z bólem nienowotworowym (p<0,005). Brak IS różnic w zakresie poprawy stanu po 14. dniach względem wartości wyjściowych obserwowano w przypadku podgrupy osób z bólem nowotworowym;
 - IS redukcji liczby epizodów silnego bólu przebijającego w ciągu doby po 14. dniach terapii (2,67 wejściowa liczba epizodów vs 1,47 po 14. dniach terapii, p<0,05)).

W badaniu ORTIBER produkt Oramorph stosowano jako terapię wstępną przez 5 dni, następnie tabletki SM SR przez 30 dni jako terapię stałą. Nie raportowano szczegółowych danych dotyczących skuteczności roztworu SM IR. Podano jedynie informację, iż zarówno w subpopulacji pacjentów z bólem nowotworowym, jak i nienowotworowym podczas początkowej terapii SM IR w postaci roztworu obserwowano redukcję nasilenia bólu. Wskazano również, iż stosowanie ratunkowe siarczanu morfiny o szybkim uwalnianiu w postaci roztworu wiązało się z szybkim złagodzeniem bólu przebijającego, które widoczne było u większości pacjentów po 15-20 minutach od podania leku. Autorzy badania konkludują, iż rozpoczęcie terapii morfiną SM IR, a następnie konwersja na opioid SR mogłaby zostać wdrożona jako standardowa terapia w leczeniu bólu umiarkowanego do ciężkiego.

Zestawienie kluczowych wyników powyższych badań przedstawiono w poniższej tabeli (na podstawie AKL wnioskodawcy).

Tabela 16. Zestawienie kluczowych wyników dotyczących skuteczności stosowania siarczanu morfiny w postaci doustnego roztworu w populacji pacjentów cierpiących na silny ból lub ból nieustępujący po lekach przeciwbólowych o słabszym działaniu, w szczególności ból nowotworowy (źródło AKL wnioskodawcy)

Porównanie		Źródło	Wynik	Wartość p
Natężenie bólu w skali VAS [cm], średnia ± SD				
SM roztwór doustny	SM w postaci tabletek SR	Goughnour 1989/ Arkininstall 1989	1,57 ± 1,62 vs 1,36 ± 1,68	0,30
		Panish 1993	2,8 ± 1,9 vs 3,2 ± 2,0	>0,05
		Finn 1993	2,00 ± 0,24 vs 1,98 ± 0,23	>0,05
		Walsh 1992	19,69 ± 2,23 vs 24,82 ± 2,64	>0,05
		Deschamps 1992	1,4 ± 0,2 vs 1,3 ± 0,1	>0,05
Natężenie bólu w skali PPI, średnia ± SD				
Roztwór SM IR	Siarczan morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu	Thirlwell1989	0,57 ± 0,63 vs 0,55 ± 0,58	0,85
		Goughnour 1989/ Arkininstall 1989	1,12 ± 0,98 vs 1,05 ± 0,90	>0,05
Natężenie bólu w skali numerycznej [punkty], średnia				
Roztwór doustny SM o niezmodyfikowanym uwalnianiu (produkt Oramorph)		Badanie MERITO	2,43 po 3 dniach terapii 1,67 po 5 dniach terapii	<0,001[^]
		Badanie TIME	2,53 po 7. dniach terapii i 1,98 po 14. dniach terapii dla pacjentów z bólem nowotworowym	<0,001[^]

⁹ Wartość odczytana z wykresu przez analityków Agencji

Porównanie		Źródło	Wynik	Wartość p
			1,38 po 7. dniach terapii i 1,00 po 14. dniach terapii dla pacjentów z bólem nienowotworowym	
		ORBTARN	3,7 (SD=1,7)	<0,001 [^]
		ORTIBER ^{^^}	- redukcja bólu po 5 dniach terapii - łagodzenie bólu przebijającego po 15-20 min. od podania	bd
			3,8 ± 1,5 po 30 dniach terapii (5 dni Oramorph jako terapia wstępna + 30 dni dla SM SR)	< 0,0001 [^]
Zintegrowany wynik natężenia bólu, średnia różnica w ocenie bólu pomiędzy 1. a 14. dniem leczenia				
SM roztwór doustny	SM w postaci tabletek SR	Ventafridda 1989	19,4 vs 22,5	>0,05
Natężenie bólu oceniane przez pielęgniarkę [punktacja 0-3], średnia ± SD				
SM w postaci doustnego roztworu	SM w postaci tabletek SR	Panish 1993	1,2 ± 0,7 vs 1,3 ± 0,8	>0,05
Konieczność zastosowania ratunkowej dawki morfiny w bólu przebijającym				
SM roztwór doustny	SM w postaci tabletek SR	Goughnour 1989/ Arkininstall 1989	72 dawki odpowiadające 2 320 mg vs 84 dawki odpowiadające 2 330 mg	>0,05
		Deschamps 1992	15,4 ± 18,4 mg vs 23,7 ± 23,8 mg	>0,05
Epizod bólu przebijającego, średnia ± SD				
SM roztwór doustny	SM w postaci tabletek SR	Finn 1993	0,2 ± 0,10 vs 0,3 ± 0,10	0,28
		Walsh 1992	0,30 ± 0,13 vs 0,48 ± 0,2	0,36
SM roztwór doustny (produkt Oramorph)		Badanie TIME 0	1,95 po 7. dniach terapii i 1,47 po 14. dniach terapii	>0,05 po 7. dniach terapii i p<0,05 po 14. dniach terapii
Czas snu w nocy, średnia ± SD				
SM roztwór doustny	SM w postaci tabletek SR	Panish 1993	7,5 ± 1,1 vs 7,3 ± 1,1	>0,05
Czas snu w dzień, średnia ± SD				
SM roztwór doustny	SM w postaci tabletek SR	Panish 1993	4,3 ± 1,3 vs 4,2 ± 1,3	>0,05
Średni odsetek czasu z kontrolą bólu, %				
SM roztwór doustny (produkt Oramorph)		Badanie MERITO	75% [95% CI: 70; 80]	-
Odsetek pacjentów z kontrolą bólu, %				
SM roztwór doustny (produkt Oramorph)		Badanie MERITO	79% [95% CI: 72; 85]	-

[^]zmiana względem wartości wejściowych

^{^^}uzupełnione przez analityków Agencji

Skróty: SM – siarczan morfiny; SR – przedłużone uwalnianie; PPI – skala natężenia bólu (ang. Present Pain Intensity); VAS – wizualna skala analogowa (ang. Visual Analog Scale); KBDIL - kwestionariusz stanu zdrowia (ang. King's Brief Interstitial Lung Disease); GAD-7 - kwestionariusz uogólnionego zaburzenia lękowego (ang. Generalized Anxiety Disorder-7); bd – brak danych.

Wyniki opracowań wtórnych

W poniższej tabeli, na podstawie AKL wnioskodawcy przedstawiono metodykę i wybrane wyniki przeglądów systematycznych Wiffen 2014 oraz Wiffen 2016 dotyczące stosowanie morfiny o natychmiastowym uwalnianiu. Do wyników uzyskanych w odnalezionych przeglądach odniesiono się w komentarzu Agencji (rozdz. 4.3 niniejszej AWA).

Tabela 17. Metodyka i wybrane wyniki opracowań wtórnych, uwzględniających zastosowanie siarczanu morfiny w postaci doustnego roztworu w populacji pacjentów z bólem nowotworowym (źródło AKL wnioskodawcy).

Referencja	Cel opracowania/ Metodyka	Wyniki i wnioski
Wiffen 2016*	Cel przeglądu: ocena skuteczności doustnej morfiny w łagodzeniu bólu nowotworowego oraz ocena	<i>Przegląd obejmuje łącznie 62 badania, w których wzięło udział łącznie 4 241 pacjentów (11 do 699 pacjentów, w zależności od badania). W trzech badaniach stosowano pojedynczą dawkę morfiny, a pozostałe były badaniami wielodawkowymi, trwającymi od trzech dni do sześciu tygodni. Większość</i>

Referencja	Cel opracowania/ Metodyka	Wyniki i wnioski
	<p>częstości występowania i nasilenia działań niepożądanych.</p> <p><u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> dorośli i dzieci cierpiący na ból nowotworowy wymagający leczenia opioidami.</p> <p><u>Przeszukane bazy danych:</u> Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL 2015, Issue 9), MEDLINE (od 1966 roku do października 2015) i EMBASE (od 1974 roku do października 2015), ClinicalTrials.gov; ręczne przeszukanie 40 kluczowych czasopism.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - badania z randomizacją i grupą kontrolną z użyciem placebo lub aktywnych leków porównawczych, z pojedynczą lub wielokrotną dawką, w układzie grup równoległych lub krzyżowych; - pełna publikacja w czasopiśmie; <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - badania nierandomizowane i quasi-randomizowane; - badania, w których uczestniczyło mniej niż 10 pacjentów; - badania, które nie dotyczyły bólu związanego z chorobą nowotworową lub nie oceniały bólu jako miary wyniku. <p><u>Oceniane interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - morfina w postaci o przedłużonym uwalnianiu (SR); - morfina o natychmiastowym uwalnianiu (IR); - morfina zewnątrzoponowa; - morfina doodbytnicza; - morfina dożylna; - leki nieopiodowe. 	<p>porównywała morfina o zmodyfikowanym uwalnianiu (SR) z morfina o natychmiastowym uwalnianiu (IR), w postaci tabletek lub roztworu. Zakres dziennych dawek morfiny w badaniach, w których podano takie dane wystarczająco szczegółowo, wynosił od 15 mg do 2000 mg. Większość badań miała na celu wykazanie równoważności między dwoma produktami zawierającymi morfina.</p> <p><u>Kluczowe wyniki:</u> <u>Morfina o zmodyfikowanym uwalnianiu (SR) w porównaniu do morfiny o natychmiastowym uwalnianiu (IR):</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ocena obejmowała 15 badań, w których łącznie analizowano 500 pacjentów. Żadna z prób nie była duża, a mediana obejmowała 27 pacjentów (zakres od 16 do 73). 2. Cztery badania były zaprojektowane w układzie grup równoległych. Badanie Ventafridda i wsp. 1989 uwzględniało 70 pacjentów, którzy wcześniej nie stosowali opioidów i którzy otrzymywali roztwór morfiny lub morfina w postaci tabletek SR. Wszyscy pacjenci otrzymywali doustnie 225 mg diklofenaku i 20 mg haloperidolu dziennie. Stosując zintegrowaną ocenę bólu, uzyskano większą ulgę w bólu po morfina SR przy mniejszej liczbie skutków ubocznych. Stało się tak pomimo zastosowania wyższej średniej dziennej dawki roztworu morfiny IR (120 mg) w porównaniu z morfina SR (90 mg). 3. W badaniu Hoskin i wsp. 1989, 19 pacjentów ustabilizowanych podczas leczenia morfina IR, zrandomizowano do grupy otrzymującej morfina SR z lub bez dodatkowej dawki morfiny IR. Nie było różnic w ocenie bólu między tymi, którzy otrzymali dodatkową dawkę, a tymi, którzy otrzymali placebo, co wskazuje, że dawka nasycająca może nie być konieczna na początku leczenia morfina SR. 4. W badaniu Klepstad i wsp. 2003 porównano morfina SR podawaną raz na 24 godzinny z morfina IR u 40 uczestników. Akceptowalne złagodzenie bólu osiągnięto w ciągu 2,1 dnia (95% CI: 1,4; 2,7) dla morfiny IR i 1,7 dnia (95% CI: 1,1; 2,3) w grupie morfiny SR; 10/13 pacjentów w grupie morfiny IR i 13/17 pacjentów w grupie morfiny SR było zadowolonych lub bardzo zadowolonych z łagodzenia bólu. 5. Do badania Walsh i wsp. 1992 zakwalifikowano pacjentów, ustabilizowanych za pomocą leczenia morfina lub innymi opioidami, których następnie losowo przydzielono do leczenia wyłącznie morfina SR lub IR. Średnia dawka dobową na początku badania wynosiła 109 mg na dobę. Nie wykryto istotnej różnicy w średniej dziennej dawce morfiny, danych dotyczących bólu w wizualnej skali analogowej, bólu przebijającym ani zastosowaniu doraźnego środka przeciwbólowego. Odnotowane zdarzenia niepożądane, w tym nudności, splątania, zapaść i niepokoju, były podobne dla obu grup terapeutycznych. Preferencje dla morfiny SR stwierdziło 22/33 osób, które wzięły udział w badaniu. 6. Hanks i wsp. 1987 przeprowadził podobne badanie, chociaż jedna trzecia z 27 uczestników zrezygnowała wcześniej. Obie grupy interwencyjne doświadczyły odpowiedniej kontroli bólu, ale osoby stosujące morfina SR miały lepszą jakość snu. 7. W badaniu o układzie krzyżowym przeprowadzonym przez Walsh i wsp. 1985 nie odnotowano różnic w łagodzeniu bólu ani skutkach ubocznych pomiędzy zastosowaniem morfiny IR i SR. 8. Finn i wsp. 1993 ani Thirlwell i wsp. 1989 nie wykryli żadnej różnicy pomiędzy obiema terapiami. 9. Badanie przeprowadzone przez Gillette i wsp. 1997 porównywała morfina SR z roztworem morfiny IR u pacjentów nieleczonych wcześniej opioidami. Pacjenci zostali skrzyżowani po sześciu dniach. Ustąpienie bólu było podobne w obu grupach, a parametry kinetyczne były porównywalne. 10. Knudsen i wsp. 1985 nie zaobserwowali żadnej różnicy w łagodzeniu bólu ani występowaniu zdarzeń niepożądanych pomiędzy obiema grupami terapeutycznymi. Podobne wyniki odnotowali Deschamps i wsp. 1992, a także Panich i wsp. 1993. W tym ostatnim, ponad 70% pacjentów opowiedziało się za przyjmowaniem roztworu morfiny IR. Ponieważ 60% z nich miało raka szyi lub twarzy, mogło to wpłynąć na odpowiedź na korzyść produktu łatwego do połknięcia. 11. Podczas gdy 29 osób przystąpiło do badania przeprowadzonego przez Arkininstall i wsp. 1989, tylko 17 je ukończyło. Ponownie, pacjenci odnotowali złagodzenie bólu podczas stosowania morfiny SR podawanej dwa razy dziennie, oraz podczas stosowania morfiny IR podawanej sześć razy dziennie. Nie zgłoszono różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych. <p>(...) Wyniki:</p>

Referencja	Cel opracowania/ Metodyka	Wyniki i wnioski
		Wyniki pokazują, że morfina w postaci o przedłużonym uwalnianiu i morfina o natychmiastowym uwalnianiu w postaci roztworu są równoważne w łagodzeniu bólu.
Wiffen 2014*	<p>Cel przeglądu: Określenie wpływu leczenia opioidami na świadomość, apetyt i pragnienie pacjentów w randomizowanych kontrolowanych badaniach dotyczących zastosowania morfiny, fentanylu, oksykodonu lub kodeiny w leczeniu bólu nowotworowego.</p> <p>Uwzględniona populacja pacjentów: pacjenci z bólem nowotworowym.</p> <p>Przeszukane bazy danych: badania zidentyfikowane i uwzględnione w czterech przeglądach Cochrane; krótkie wyszukiwanie w PubMed.</p> <p>Kryteria włączenia badań:</p> <ul style="list-style-type: none"> - badania randomizowane, w których stosowano wielokrotne dawki czterech opioidów (morfina, fentanylu, oksykodonu i kodeiny) w leczeniu bólu nowotworowego zaczerpnięte z istniejących lub trwających przeglądów Cochrane; - pełne artykuły z publikacji w czasopiśmie. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - badania nierandomizowane i quasi-randomizowane; - badania z pojedynczą dawką; - badania, w których uczestniczyło mniej niż 10 pacjentów; - badania, które nie dotyczyły bólu związanego z chorobą nowotworową lub nie oceniały bólu jako miary wyniku; - badania zgłaszane jedynie jako krótkie streszczenia. <p>Oceniane interwencje: morfina; fentanylu; oksykodon; kodeina.</p>	<p>Do przeglądu włączono 77 badań z 5 619 randomizowanymi pacjentami. W większości badań analizowano małą populację, poszczególne grupy leczenia liczyły mniej niż 50 uczestników w 60 badaniach. Uczestnicy byli stosunkowo młodzi, a średnia wieku w badaniach wynosiła zazwyczaj od 50 do 70 lat.</p> <p>Kluczowe wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> - nie było możliwe przeprowadzenie zbiorczej analizy porównawczej ze względu na zróżnicowany charakter porównań przeprowadzonych w różnych badaniach; - niewiele było bezpośrednich wzmianek o wydarzeniach zbliżonych do wyniku świadomości pacjenta, apetytu pacjenta lub pragnienia. Tylko w jednym badaniu (Imanaka i wsp. 2013) opisano metody klasyfikacji stosowane w przypadku zdarzeń niepożądanych; - w przypadku morfiny jedno badanie wykazało ośpienie u 9/98 uczestników, bez zdefiniowania, co rozumie się przez ośpienie ani jaka może być przyczyna. Oceniono, że był to prawdopodobnie problem z tłumaczeniem (badanie pochodziło z Tajlandii; Panich i wsp. 1993) i uwzględniono to jako senność w analizie drugorzędnych wyników; - w przypadku szeregu zdarzeń niepożądanych duża liczba uczestników zgłosiła ich obecność, ponad 2000 zgłoszeń dotyczyło nudności, wymiotów, zaparc i senności, a ponad 1000 zawrotów głowy; - najbardziej odpowiednią zastępczą miarą świadomości była prawdopodobnie senność, definiowana jako: senność, bezsenność i ośpienie, zgłaszane przez łączenie 517/2258 uczestników (23%); zwykle nie wspomniano o ciężkości; - najbardziej odpowiednią zastępczą miarą apetytu pacjentów był prawdopodobniejadłowstręt, który zgłosiło to 87/898 pacjentów (13%); - nie było oczywistej odpowiedniej zastępczej miary pragnienia, ale suchość w jamie ustnej wystąpiła u 162/942 uczestników (17%), bez wskazania ciężkości. <p>Wyniki: Bezpośrednie pomiary świadomości pacjenta, apetytu pacjenta lub pragnienia nie były raportowane w badaniach. Kilka zdarzeń niepożądanych było często raportowanych w przypadku stosowania opioidów w leczeniu bólu nowotworowego, a częstość ich występowania wynosiła 25% w przypadku zaparc, 23% w przypadku senności, 21% w przypadku nudności, 17% w przypadku suchości jamy ustnej, a 13% na wymioty, anoreksję i zawroty głowy. Osłabienie, biegunka, bezsenność, zmiany nastroju, omamy i odwodnienie występowały z częstością 5% i mniejszą.</p>

*Z uwagi na cel niniejszej analizy, przedstawione poniżej dane dotyczą wyłącznie doustnej morfiny w postaci o natychmiastowym uwalnianiu.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Badania RCT SM roztwór doustny vs SM w postaci tabletek SR – ból nowotworowy

Do najczęściej raportowanych działań/zdarzeń niepożądanych raportowanych podczas leczenia siarczanem morfiny w postaci roztworu należały: nudności, zmęczenie i zaparcia., tj. działania niepożądane charakterystyczne dla stosowania leków opioidowych.

W większości powyższych badań (z wyjątkiem badania Ventafridda 1989), raportowano brak IS różnic między SM w postaci roztworu doustnego w porównaniu z SM w postaci tabletek SR w zakresie częstości obserwowanych działań niepożądanych.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Thirlwell 1989

Działania niepożądane rejestrowano raz dziennie, a ich nasilenie oceniano za pomocą czterostopniowej skali (0 – brak; 1 – łagodne; 2 – umiarkowane; 3 – ciężkie). 3 pacjentów zgłosiło łagodne nudności podczas stosowania tabletek siarczanu morfiny o przedłużonym uwalnianiu oraz 3 innych pacjentów podczas stosowania roztworu siarczanu morfiny (N=18). Średnie oceny nasilenia nudności podczas stosowania tabletek SM SR i roztworu SM

IR wynosiły odpowiednio: 0,06 i 0,13 w pierwszej fazie badania oraz 0,07 i 0,17 w drugiej fazie badania. Różnice między grupami nie były IS.

Goughnour 1989/Arkininstall 1989

Nie obserwowano IS różnic między grupami w odniesieniu do liczby pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek działania niepożądane. Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych należały zmęczenie i nudności, bez istotnych różnic pomiędzy grupami. Ponadto nie było znaczących różnic między obiema grupami pod względem liczby pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek działania/zdarzenia niepożądane.

Brak IS różnic raportowano w zakresie wyboru preferencyjnego sposobu leczenia (roztwór SM IR vs tabletki SM SR).

Ventafridda 1989 (wyniki randomizowanej fazy badania)

Częstość występowania działań niepożądanych była mniejsza u pacjentów otrzymujących siarczan morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu niż u pacjentów leczonych roztworem siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu. IS częściej w grupie SM IR w postaci roztworu obserwowano: swędzenie, suchość w jamie ustnej, senność, nudności, wymioty i zaparcie. Nie odnotowano różnic odnośnie do częstości występowania drżenia i niepokoju pomiędzy obiema grupami.

Panish 1993

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych podczas stosowania obu postaci siarczanu morfiny należały: zaparcia, zawroty głowy, nudności i wymioty. Różnice nie osiągnęły poziomu IS.

35 pacjentów (71,4%) wybrało kontynuację leczenia za pomocą doustnego roztworu siarczanu morfiny vs 14 pacjentów (28,6%) tabletki SM SR (różnica IS, $p=0,0002$).

Finn 1993

Nie raportowano różnic IS między ocenianymi grupami w zakresie nasilenia nudności, sedacji, lęku i depresji ocenionych za pomocą skali VAS. Brak różnic IS dla zmian raportowano również w zakresie częstości występowania nudności, wymiotów oraz liczby wypróżnień, stosowania środków przeczyszczających oraz w ocenie stopnia sprawności w skali Karnofsky'ego.

Walsh 1992

Informacje na temat działań niepożądanych oceniano z wykorzystaniem skali VAS w odniesieniu do sedacji, nudności, lęku i depresji w 2. i 4. dniu leczenia. Średnie wyniki w skali VAS dla nasilenia lęku wyniosły odpowiednio 14,3 i 14,2 dla doustnego roztworu SM IR i dla tabletek SM SR. Średnie wyniki dla nasilenia sedacji wyniosły 36,5 i 35,9, średnie wyniki dla depresji wyniosły 10,0 i 12,2 a średnia punktacja nudności wynosiła odpowiednio 9,4 i 9,8 dla doustnego roztworu siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu i dla tabletek o przedłużonym uwalnianiu. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie ($p \geq 0,15$).

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic ($p \geq 0,13$) między grupami pacjentów w odpowiedziach na pytania dotyczące epizodów nudności/wymiotów, dezorientacji lub zaparć.

Deschamps 1992

Działania niepożądane były odczuwane przez wszystkich pacjentów podczas obu faz badania, najczęściej raportowana była suchość w jamie ustnej, senność, zmęczenie i pobudzenie. Rodzaj pojawiających się działań niepożądanych i dziennych wyników dotyczących natężenia był podobny dla obu grup terapeutycznych. Tylko jeden pacjent w grupie leczonej siarczanem morfiny w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu wycofał się z fazy krzyżowej badania z powodu silnych nudności.

W zakresie oceny preferencji terapii, 5/9 pacjentów preferowało fazę badania, gdy stosowano tabletki SM SR, 2/9 roztwór SM IR, a dwóch nie widziało różnicy (2 pacjentów zgłosiło mniejsze nudności podczas stosowania tabletek SR, a inny pacjent wskazał na lepszą kontrolę bólu podczas stosowania roztworu IR).

Badania jednoramienne

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania SM IR w postaci roztworu raportowane w badaniach MERITO i badaniu TIME. W publikacjach prezentujących wyniki badań ORTIBER (Gatti 2009) i ORTIBARN (Gatti 2010) nie wyodrębniono wyników dotyczących bezpieczeństwa stosowania roztworu SM IR.

Badanie MERITO

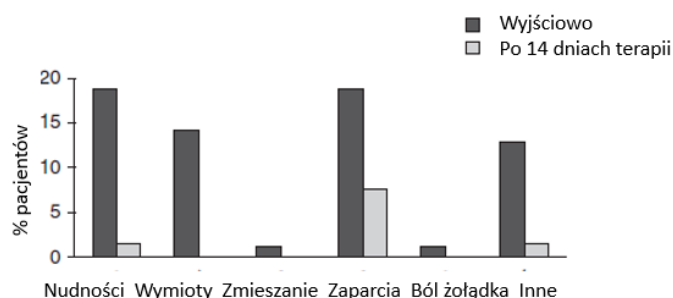
Do najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych podczas stosowania roztworu SM IR należały: senność (u 24% pacjentów) i zaparcia (u 22% pacjentów). Wszystkie zdarzenia niepożądane cechowały się uśrednionym nasileniem pomiędzy łagodnym i umiarkowanym.

Nie odnotowano żadnych niespodziewanych zdarzeń niepożądanych w trakcie terapii. 4 (3%) pacjentów zmarło w trakcie badania, ale żaden ze zgonów nie został uznany za związany z ocenianym lekiem.

Badanie TIME

Obserwowano spadek częstości występowania tych zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem opioidów w trakcie trwania okresu obserwacji¹⁰. Nie odnotowano przypadków przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w trakcie stosowania siarczanu morfiny w postaci roztworu o szybkim uwalnianiu.

Raportowane dane dotyczące działań niepożądanych przedstawiono na poniższym wykresie.



Rysunek 1. Częstość (w %) zdarzeń niepożądanych na początku badania i po 15 dniach stosowania roztworu siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu, w populacji pacjentów z bólem nowotworowym lub nienowotworowym (źródło AKL wnioskodawcy).

Zestawienie podstawowych wyników w zakresie oceny profilu bezpieczeństwa raportowane w ramach powyższych badań przedstawiono w poniższej tabeli (na podstawie AKL wnioskodawcy).

Tabela 18. Zestawienie wyników z zakresu bezpieczeństwa stosowania morfiny w postaci doustnego roztworu w populacji pacjentów cierpiących na silny ból lub ból nieustępujący po lekach przeciwbólowych o słabszym działaniu, w szczególności ból nowotworowy (na podstawie AKL wnioskodawcy).

Porównanie		Źródło	Wynik	Wartość p
Odsetek pacjentów doświadczających nudności i wymiotów, n (%)				
SM roztwór doustny	SM w postaci tabletek SR	Panish 1993	17 (34,7%) vs 16 (32,6%)	0,944
SM w postaci doustnego roztworu		Badanie MERITO	26%	-
Odsetek pacjentów doświadczających zaparć, n (%)				
SM roztwór doustny	SM w postaci tabletek SR	Panish 1993	16 (32,6%) vs 21 (42,8%)	0,297
SM w postaci doustnego roztworu		Badanie MERITO	22%	-
Odsetek pacjentów doświadczających otępienia, n (%)				
SM roztwór doustny	SM w postaci tabletek SR	Panish 1993	6 (12,2%) vs 3 (6,1%)	0,29
SM roztwór doustny (produkt Oramorph)		Badanie MERITO	7%	-
Odsetek pacjentów doświadczających zawrotów głowy, n (%)				
SM roztwór doustny	SM w postaci tabletek SR	Panish 1993	11 (22,45%) vs 19 (38,8%)	0,079
Odsetek pacjentów doświadczających świądu, n (%)				
SM roztwór doustny	SM w postaci tabletek SR	Panish 1993	1 (2,0%) vs 1 (2,0%)	>0,05

¹⁰W publikacji Presti 2010, w której raportowano wyniki badania TIME nie przedstawiono ilościowej analizy wyników.

Porównanie		Źródło	Wynik	Wartość p
Odsetek pacjentów doświadczających ucisku w klatce piersiowej, n (%)				
SM roztwór doustny	SM w postaci tabletek SR	Panish 1993	0 (0,0%) vs 2 (4,8%)	>0,05
Odsetek pacjentów doświadczających senności, %				
SM roztwór doustny (produkt Oramorph)		Badanie MERITO	24%	-
Ocena nasilenia nudności [w skali VAS], średnia ± SD				
SM roztwór doustny	SM w postaci tabletek SR	Walsh 1992	9,4 ± 1,69 vs 9,8 ± 1,95 w skali VAS	>0,05
Ocena nasilenia sedacji [w skali VAS], średnia ± SEM				
SM roztwór doustny	SM w postaci tabletek SR	Walsh 1992	36,5 ± 3,24 vs 35,9 ± 3,33	>0,05
Ocena nasilenia lęku [w skali VAS], średnia ± SEM				
SM roztwór doustny	SM w postaci tabletek SR	Walsh 1992	14,3 ± 1,97 vs 14,2 ± 2,38	>0,05
Ocena nasilenia depresji [w skali VAS], średnia ± SEM				
SM roztwór doustny	SM w postaci tabletek SR	Walsh 1992	10,0 +1,84 vs 12,2 ± 2,11	>0,05
Ocena nasilenia nudności [punkty], średnia ± SD				
SM roztwór doustny	SM w postaci tabletek SR	Thirlwell 1989	0,13 vs 0,06 w I fazie badania 0,17 vs 0,07 w II fazie badania	>0,05
		Goughnour 1989 /Arkininstall. 1989	0,58 ± 1,32 vs 0,44 ± 1,23	>0,05
		Deschamps 1992 0	0,39 vs 0,23	>0,05
Ocena nasilenia zmęczenia [punkty], średnia ± SD				
SM roztwór doustny	SM w postaci tabletek SR	Goughnour 1989 /Arkininstall. 1989	0,64 ± 1,30 vs 0,58 ± 1,21	>0,05
		Deschamps 1992 0	1,12 vs 0,85	>0,05
Ocena nasilenia zawrotów głowy [punkty], średnia ± SD				
SM roztwór doustny	SM w postaci tabletek SR	Goughnour 1989 /Arkininstall. 1989	0,70 ± 1,10 vs 0,15 ± 0,86	>0,05
		Deschamps 1992 0	0,45 vs 0,53	>0,05
Ocena nasilenia wymiotów [punkty], średnia				
SM roztwór doustny	SM w postaci tabletek SR	Deschamps 1992	0,18 vs 0,10	>0,05
Ocena nasilenia zapań [punkty], średnia				
SM roztwór doustny	Siarczan morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu	Deschamps 1992	0,35 vs 0,67	>0,05
Ocena nasilenia senności [punkty], średnia				
SM roztwór doustny	Siarczan morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu	Deschamps 1992	1,08 vs 0,93	>0,05
Ocena nasilenia nerwowości [punkty], średnia				
SM roztwór doustny	SM w postaci tabletek SR	Deschamps 1992	0,49 vs 0,46	>0,05
Ocena nasilenia pobudzenia [punkty], średnia				
SM roztwór doustny	SM w postaci tabletek SR	Deschamps 1992	0,63 vs 0,54	>0,05

Porównanie	Źródło	Wynik	Wartość p
Ocena nasilenia suchości w ustach [punkty], średnia			
SM roztwór doustny	SM w postaci tabletek SR	Deschamps 1992	0,94 vs 0,72
			>0,05

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Ze względu na brak badań klinicznych w zakresie porównania produktu Oramorph z produktem Sevredol, dodatkowo, w ramach przedmiotowej AKL skrótkowo przedstawiono wyniki badań Atrux-Tallau 2022 oraz [REDAKT], [REDAKT]¹¹ dotyczących m.in. profilu farmakologicznego SM w postaci roztworu doustnego i SM w postaci tabletek o niezmodyfikowanym i przedłużonym uwalnianiu przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach.

Atrux-Tallau 2022 - randomizowane, czteroramiennie badanie w układzie grup skrzyżowanych

Celem badania było porównanie farmakokinetyki i biorównoważności siarczanu morfiny w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej z preparatami referencyjnymi siarczanu morfiny: kapsułkami o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 30 mg (produkt Actiskenan), tabletkami powlekanyymi w dawce 10 mg (produkt Sevredol) i doustnym roztworem w dawce jednostkowej 30 mg/5 ml (Oramorph).

Badanie przeprowadzono w populacji 20 zdrowych ochotników (mężczyzn lub kobiet w wieku od 18 do 50 lat) w następujących grupach:

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

Na potrzeby przedmiotowej AWA przedstawiono wyniki w zakresie względnej biodostępności dla grupy II, III i IV, tj. SM w dawce 30 mg w postaci tabletki o regularnym uwalnianiu oraz SM w dawce 10 mg/5 ml w postaci roztworu doustnego.

Raportowano zbliżone wartości w zakresie ekspozycji na siarczan morfiny (AUC_{0-t}) po podaniu doustnego roztworu siarczanu morfiny Oramorph oraz tabletki powlekanej Sevredol (średnia różnica w ekspozycji poniżej 10%. Natomiast średnie maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) dla doustnego roztworu SM było o ok. 30% wyższe.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19. Podsumowanie parametrów farmakokinetycznych SM w postaci tabletki ulegającej rozpadowi w jamie ustnej, doustnego roztworu Oramorph, kapsułki lub tabletki powlekanej podawanych zdrowym osobom w badaniu pilotażowym (na podstawie AKL wnioskodawcy).

Parametr	Pacjenci stosujący SM w postaci kapsułki w dawce 30 mg, N=16 ^c	Pacjenci stosujący SM w postaci doustnego roztworu w dawce 30 mg/5 ml (Oramorph), N=17 ^d
T_{max}, mediana (zakres) [godz.]	1,25 (0,50 – 2,50)	0,75 (0,50 – 6,00)
C_{max}, średnia ± SD, CV (%) [ng/ml]	29,9 ± 13,0 (43,5%)	37,9 ± 16,5 (43,5)
AUC_{0-t}, średnia ± SD, CV (%) [ng · h/ml]	99,9 ± 27,4 (27,4%)	104,1 ± 31,8 (30,5%)

Parametr	Pacjenci stosujący SM w postaci kapsułki w dawce 30 mg, N=16 ^c	Pacjenci stosujący SM w postaci doustnego roztworu w dawce 30 mg/5 ml (Oramorph), N=17 ^d
AUC _{0-∞} , średnia ± SD, CV (%) [ng · h/ml]	121,0 ± 35,7(29,5%)	121,8 ± 32,0 (26,3%)
T1/2, średnia ± SD, CV (%) [godz]	9,32 (87,4%)	8,72 (45,4%)

Skróty: SM- siarczan morfiny C_{max} - maksymalne stężenie w osoczu (ang. Maximal Plasma Concentration); AUC_{0-t} - pole pod krzywą (ang. Area Under the Curve), stężenie w osoczu- czas od czasu zero do ostatniego zaobserwowanego stężenia w osoczu; AUC_{0-∞} - pole pod krzywą (ang. Area Under the Curve), stężenie w osoczu- czas od czasu zero do nieskończoności; T_{max} - czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu (ang. Time to Maximum Plasma Concentration); T1/2 - okres półtrwania (ang. Half-Life); CV - współczynnik zmienności (ang. Coefficient of Variation); SD – odchylenie standardowe (ang. Standard Deviation). Niektóre osoby miały końcową logarytmiczno-liniową fazę, której nie można było wiarygodnie scharakteryzować, w związku z czym do obliczenia AUC_{0-∞} i T_{1/2} wykorzystano mniejszą liczbę pacjentów: ^c N=11, ^d N=10.

Zdarzenia niepożądane obserwowano częściej w grupie leczonych produktem Oramorph (33/87, 38%) w porównaniu z grupą stosującą tabletki Sevredol (20/87 leczonych, 23%).

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z lekiem były zaburzenia neurologiczne (senność, zawroty głowy i ból głowy) oraz żołądkowo-jelitowe (nudności i wymioty).

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

Informacje na podstawie ChPL

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami/działaniami niepożądanymi podczas stosowania siarczanu morfiny w postaci doustnego roztworu były: zaparcia, nudności, senność, uczucie pustki w głowie, zawroty głowy, uspokojenie polekowe, wymioty i pocenie się.

W ChPL Oramorph zwrócono uwagę na możliwość uzależnienia się od opioidowych leków przeciwbólowych oraz wystąpienia zespołu odstawiennego (abstynencyjnego). W przypadku stosowania siarczanu morfiny i innych leków opioidowych w okresie od jednego do dwóch tygodni w dawkach terapeutycznych, pacjent jest narażony na ryzyko uzależnienia, które wzrasta wraz z długością okresu stosowania leków oraz przyjmowaniem wyższych dawek. Z kolei przerwanie leczenia po wielokrotnym podaniu opioidów lub antagonistów opioidowych może prowadzić do sytuacji odstawienia (zespół odstawienny lub abstynencyjny). Nagłe przerwanie długotrwałego leczenia może doprowadzić do wystąpienia w ciągu kilku godzin objawów odstawiennych, do których zalicza się ból ciała, drgawki, zespół niespokojnych nóg, biegunkę, kolkę brzuszną, nudności czy objawy grypopodobne

Na wystąpienie zdarzeń/działań niepożądanych narażeni są pacjenci z obturacyjnymi zaburzeniami oddechowymi, zmniejszoną rezerwą oddechową, sercem płucnym, z podwyższonym ciśnieniem śródczaszkowym, z hipotensją w warunkach hipowolemii, z zaburzeniami świadomości, uzależnieni od przyjmowania opioidów lub alkoholu, z przewlekłymi schorzeniami nerek i wątroby, zapaleniem trzustki, obrzękiem śluzowatym, niewydolnością kory nadnerczy, niedoczynnością tarczycy, guzem chromochłonnym, przerostem prostaty z zaleganiem moczu, z zapalnymi lub obturacyjnymi chorobami jelit, z zaburzeniami dróg żółciowych. Szczególną uwagę należy zachować również przy podawaniu siarczanu morfiny u pacjentów w podeszłym wieku, ciągu pierwszych 24 godzin po operacji, z padaczką lub skłonnością do napadów oraz u pacjentów, mających trudności z utrzymaniem homeostazy.

EMA, FDA, URPL

Zgodnie z ulotką informacyjną FDA, do poważnych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem siarczanu morfiny należała depresja oddechowa, bezdech i w mniejszym stopniu depresja krążenia, zatrzymanie oddechu, wstrząs i zatrzymanie akcji serca.

Amerykańska Agencja Żywności i Leków (FDA) wskazała, że należy zachować ostrożność podczas przepisywania, wydawania i podawania siarczanu morfiny, aby uniknąć błędów w dawkowaniu spowodowanych trudnościami z rozróżnieniem różnych stężeń i jednostek.

Na stronach URPL, EMA nie odnaleziono informacji o bezpieczeństwie, których nie zawarto w ChPL Oramorph. Szczegółowe informacje zawiera AKL rozdział 9 AKL wnioskodawcy.

WHO VigiBase

Najczęściej raportowane działania/zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem morfiny za pośrednictwem bazy VigiBase dotyczyły: zaburzeń ogólnych i reakcji w miejscu podania (55 918), zaburzeń psychiatrycznych (52 803), urazów i zatruc (49 312), zaburzeń ze strony układu pokarmowego (23 818), układu nerwowego (22 304) oraz skóry i tkanki podskórnej (18 483) (stan na styczeń 2023).

Baza Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb

Najczęściej raportowane działania/zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem morfiny dotyczyły zaburzeń ogólnych i reakcji w miejscu podania (102), zaburzeń układu pokarmowego (91), skóry i tkanki podskórnej (71) i układu nerwowego (55).

Bazy ADRR EMA

Z uwagi na to, że w bazie danych EudraVigilance przedstawiono zbiór indywidualnych zdarzeń niepożądanych występujących podczas stosowania siarczanu morfiny/chlorowodorku naltreksonu łącznie, poniżej przedstawiono także dane dotyczące zdarzeń niepożądanych, zgłoszone podczas stosowania morfiny, bez rozróżnienia na siarczan i chlorowodorek (...).

Dotychczas (do dnia 15 maja 2023 roku) zidentyfikowano w systemie EudraVigilance 27 459 indywidualnych przypadków wystąpienia działań niepożądanych podczas stosowania morfiny. Prawie połowa przypadków (13 085; 47,7%) przypadła na grupę wiekową od 18 do 64 lat, dla 6 916 przypadków (25,2%) nie zidentyfikowano grupy wiekowej a 5 068 przypadków (18,5%) wystąpiło w grupie wiekowej od 65 do 85 lat. Najmniej zdarzeń niepożądanych zgłaszano w grupie wiekowej od 0 do 1 miesiąca życia (220; 0,8%) oraz od 2 miesięcy do 2 lat życia (253; 0,9%). Więcej zdarzeń niepożądanych zgłoszono u kobiet (13 553; 49,4%) niż u mężczyzn (12 490;

45,5%), a zgłoszenia zdarzeń niepożądanych dokonywał częściej personel medyczny (20 534; 74,8%) w porównaniu do osób niebędących pracownikami służby zdrowia (6 834; 24,9%).

Najwięcej zdarzeń niepożądanych pojawiało się w grupie zaburzeń psychicznych (10 857 przypadków), urazów, zatruc i powikłań po zabiegach (9 477 przypadków) i zaburzeń ogólnych i reakcji w miejscu podania leku (9 263 przypadki). Zdecydowana większość zdarzeń niepożądanych występowała w grupie wiekowej od 18 do 64 lat, niemal wszystkie z nich (24 982 przypadki, 91%) uznano za ciężkie.

4.3. Komentarz Agencji

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

W ramach przeprowadzonego przez wnioskodawcę przeglądu nie odnaleziono badań pozwalających na porównanie ocenianej interwencji tj. produktu Oramorph (siarczan morfiny w postaci kropli doustnych) względem wybranych komparatorów, tj. siarczan morfiny w postaci tabletek o niezmodyfikowanym uwalnianiu (komparator podstawowy) oraz siarczan morfiny w postaci roztworu do iniekcji (komparatorem dodatkowy) w powyższych wskazaniach. Nie odnaleziono również badań pozwalających na przeprowadzenie porównania pośredniego.

W związku z tym, przedstawienie skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa interwencji wnioskowanej oparto przede wszystkim na podstawie badań porównujących siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu z siarczanem morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, który nie stanowi komparatora w niniejszej analizie. Natomiast populacja uwzględniona w przeglądzie wnioskodawcy została określona wskazaniem szerszym od wnioskowanego, tj. wskazaniem rejestracyjnym obejmującym pacjentów dorosłych, młodzież i dzieci powyżej 1. roku życia zgłaszających silny ból lub ból nieustępujący po lekach przeciwbólowych o słabszym działaniu, w szczególności ból nowotworowy.

W wyniku przeglądu nie zidentyfikowano badań oceniających siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu w leczeniu neuralgii popółpaścowej przewlekłej, wieloobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu I - odruchowej dystrofii współczulnej oraz typu II – kaulalgii.

Do zasadniczej części analizy klinicznej wnioskodawcy włączono m.in. 7 badań randomizowanych porównujących siarczan morfiny (SM) w postaci roztworu (w żadnym z badań nie wskazano bezpośrednio, iż stosowano produkt Oramorph) z SM postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu (IR) w populacji pacjentów cierpiących na ból nowotworowy (Goughnour 1989/Arkininstall 1989, Panish 1993, Finn 1993, Walsh 1992, Deschamps 1992, Thirwell 1989, Ventafridda 1989).

Brak istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie porównania SM roztwór doustny vs SM w postaci tabletek SR w populacji pacjentów z bólem nowotworowym raportowano w odniesieniu do:

- natężenia bólu ocenianego w skali VAS (Goughnour 1989/Arkininstall 1989, Panish 1993, Finn 1993, Walsh 1992, Deschamps 1992) i w skali PPI (Thirwell 1989, Goughnour 1989/Arkininstall. 1989);
- zintegrowanego wyniku natężenia bólu, raportowanego jako średnia różnica w ocenie bólu pomiędzy 1. a 14. dniem leczenia (Ventafridda 1989);
- natężenia bólu ocenianego przez pielęgniarkę w skali od 0 do 3 punktów (Panish 1993);
- konieczności zastosowania ratunkowej dawki morfiny w celu opanowania bólu przebijającego (Goughnour 1989/Arkininstall 1989, Deschamps 1992);
- częstości występowania epizodów bólu przebijającego (Finn 1993; Walsh 1992);
- czasu snu w nocy i w trakcie dnia (Panish 1993).

Nie raportowano znaczących statystycznie różnic w skuteczności ocenianych terapii w odniesieniu do pozostałych punktów końcowych analizowanych w powyższych badaniach.

Do najczęściej raportowanych działań/zdarzeń niepożądanych obserwowanych podczas leczenia siarczanem morfiny w postaci roztworu należały: nudności, zmęczenie i zaparcia., tj. działania niepożądane charakterystyczne dla stosowania leków opioidowych.

W większości powyższych badań (z wyjątkiem badania Ventafridda 1989), raportowano brak IS różnic między SM w postaci roztworu doustnego vs SM w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w zakresie częstości obserwowanych działań niepożądanych.

Zgodnie z wynikami badania Ventafridda 1989, IS częściej w grupie SM IR w postaci roztworu obserwowano: swędzenie, suchość w jamie ustnej, senność, nudności, wymioty i zaparcie. Nie odnotowano różnic odnośnie do częstości występowania drżenia i niepokoju pomiędzy obiema grupami.

Wyniki raportowane w ramach powyższych badań pozostają zgodne z wynikami odnalezionych przeglądów systematycznych, przeglądu Wiffen 2016, którego celem była ocena skuteczności doustnej morfiny w łagodzeniu bólu nowotworowego oraz przeglądu Wiffen 2014 dotyczącego wpływu leczenia opioidami na świadomość, apetyt i pragnienie.

W przeglądzie Wiffen 2016 ocena produktów morfiny o zmodyfikowanym vs niemodyfikowanym uwalnianiu (zarówno tabletek, jak i roztworu doustnego) obejmowała 15 badań, w których łącznie analizowano 500 pacjentów. Mediana liczby pacjentów wynosiła 27 pacjentów (zakres od 16 do 73). Raportowane wyniki wskazują, że morfina w tabletkach o zmodyfikowanym uwalnianiu i morfina o natychmiastowym uwalnianiu w postaci doustnego roztworu wykazują zbliżoną skuteczność w łagodzeniu bólu.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych często raportowanych podczas leczenia bólu nowotworowego wynosiła 25% w przypadku zapań, 23% w przypadku senności, 21% w przypadku nudności, 17% w przypadku suchości jamy ustnej, a 13% na wymioty, anoreksję i zawroty głowy. Osłabienie, biegunka, bezsenność, zmiany nastroju, omamy i odwodnienie występowały z częstością 5% i mniejszą.

W opracowaniu Wiffen 2014 uwzględniono badania dotyczące stosowania morfiny, fentanyle, oksykodonu lub kodeiny w leczeniu bólu nowotworowego. Nie zidentyfikowano bezpośrednich danych wskazujących na wpływ opioidów stosowanych w leczeniu bólu nowotworowego na świadomość, apetyt lub pragnienie pacjentów. Senność, suchość w ustach i jadłowstręt były częstymi zdarzeniami niepożądanymi u osób z bólem nowotworowym leczonych morfiną, fentanylem, oksykodonom lub kodeiną.

W ramach analizy klinicznej, przedstawiono również wyniki badań jednoramiennym MERITO (populacja pacjentów z bólem nowotworowym) TIME, ORTIBARN oraz ORBITER (populacja pacjentów z bólem nowotworowym i nienowotworowym), w których podano informację o zastosowaniu bezpośrednio produktu Oramorph w postaci roztworu doustnego (informacja uzyskana od wnioskodawcy).

W badaniu MERITO, raportowano IS redukcję natężenia bólu w skali VAS po 3. dniach i 5. dniach (7,68 vs 1,67) terapii ($p < 0,001$). Kontrolę bólu osiągnięto u 79% pacjentów w okresie 2h oraz 50% pacjentów w ciągu pierwszych 8 godzin. Mediana czasu do osiągnięcia kontroli bólu wynosiła 8 godzin [95% CI: 4; 8].

W badaniu ORTIBARN, do którego kwalifikowano pacjentów z bólem związanym z chorobą nowotworową lub nienowotworową obserwowano IS redukcję intensywności bólu mierzonej w skali VAS względem wartości wyjściowych (7,9 vs 3,7, $p < 0,001$) oraz IS redukcję częstości występowania epizodów bólu przebiegającego po ok. 3 dniach stosowania SM w postaci roztworu o niemodyfikowanym uwalnianiu (ok. 95% pacjentów doświadczających średnio > 1 epizodu bólu przebiegającego dziennie¹⁴ vs 75,6% po terapii SM IR w postaci roztworu, $p < 0,001$). Osiągnięcie kontroli bólu raportowano u 69,8% pacjentów do 3. dnia od rozpoczęcia terapii, u kolejnych 28% do czwartego lub piątego dnia; tylko 2% chorych wymagało dłuższego okresu stosowania morfiny w postaci roztworu o niemodyfikowanym uwalnianiu, niezależnie od źródła bólu.

Zgodnie z wynikami badania TIME, IS redukcję natężenia bólu odnotowano po 7. i 14. dniach terapii, zarówno u pacjentów z bólem nowotworowym (5,63 vs 1,98 po 7.; 2,53 po 14. dniach.), jak i z bólem nienowotworowym (8,00 vs 1,00 po 7.; 1,38 po 14. dniach, $p < 0,0001$). IS wyniki odnotowywano również w zakresie: redukcji liczby epizodów silnego bólu przebiegającego w ciągu doby po 14 dniach terapii (2,67 wejściowa liczba epizodów vs 1,47 po 14. dniach terapii, $p < 0,05$) oraz poprawy stanu sprawności definiowanego wg Karnofsky'ego po 14. dniach leczenia dla pacjentów z bólem nienowotworowym ($p < 0,005$). Brak IS różnic w zakresie poprawy stanu po 14 dniach względem wartości wyjściowych obserwowano w przypadku podgrupy osób z bólem nowotworowym.

W badaniu ORTIBER produkt Oramorph stosowano jako terapię wstępną przez 5 dni, następnie tabletki SM SR przez 30 dni jako terapię stałą. Nie raportowano szczegółowych danych dotyczących skuteczności roztworu SM IR. Podano jedynie informację, iż zarówno w subpopulacji pacjentów z bólem nowotworowym, jak i nienowotworowym podczas początkowej terapii SM IR w postaci roztworu obserwowano redukcję nasilenia bólu. Wskazano również, iż stosowanie ratunkowe siarczanu morfiny o szybkim uwalnianiu w postaci roztworu wiązało się z szybkim złagodzeniem bólu przebiegającego, które widoczne było u większości pacjentów po 15-20 minutach od podania leku.

¹⁴ Wartość odczytana z wykresu przez analityków Agencji

Ze względu na brak odnalezienia badań kwalifikujących się do przeprowadzenia porównania pośredniego, odnosząc się do skuteczności wybranych komparatorów, tj. siarczanu morfiny w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu oraz siarczanu morfiny w postaci wstrzyknień względem siarczanu morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, poglądowo w ramach AKL wnioskodawcy przedstawiono wyniki badań Christrup 1999 oraz Sun 2022.

W badaniu Christrup 1999 porównywano profil farmakokinetyczny i farmakodynamiczny siarczanu morfiny w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu z tabletkami o przedłużonym uwalnianiu. Nie wykazano istotnych różnic między ocenianymi grupami w zakresie działania przeciwbólowego i raportowanych działań niepożądanych.

W badaniu Sun 2022 porównywano SM podawany w postaci wstrzyknień podskórnych z terapią skojarzoną SM w postaci wstrzyknień podskórnych z tabletką SR. Zgodnie z przedstawionymi wynikami, stosowanie terapii skojarzonej wiązało się z IS większą redukcją natężenia bólu po 30 minutach, 60 minutach i 3 dniach po rozpoczęciu fazy miareczkowania względem podawania jedynie podskórnych wstrzyknień morfiny. Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych należały zaparcia, które występowały z częstością 75,9%, nudności (54,6%), senność (50,9%) i wymioty (46,3%). Różnice między grupami nie były IS.

Główne ograniczenie analizy klinicznej stanowi fakt, nie zidentyfikowano żadnych badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną interwencję z komparatorami lub badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego we wskazaniach objętych wnioskiem refundacyjnym.

Wyniki analizy klinicznej raportowane na podstawie badań RCT dotyczą porównania siarczanu morfiny w postaci roztworu doustnego z tabletkami o przedłużonym uwalnianiu u pacjentów z bólem nowotworowym, który nie stanowi komparatora w niniejszej analizie. Ponadto, interwencje oceniane w powyższych badaniach stanowiły różne postacie farmaceutyczne i stężenia doustnego roztworu siarczanu morfiny, a nie bezpośrednio produkt Oramorph.

Należy podkreślić, iż badania te różniły się znacznie pod względem długości okresu leczenia i obserwacji oraz dawkowania. W części badań stężenie roztworu siarczanu morfiny było inne niż stężenie 20 mg/ml w przypadku interwencji wnioskowanej. Badania charakteryzowały się również względnie niewielką liczebnością (zakres: 7-70). Ponadto, w większości badań prezentacja wyników efektywności klinicznej była w znacznym stopniu ograniczona (brak zestawień wyników, brak analiz ilościowych etc.)

Dane dotyczące skuteczności SM w postaci roztworu SR m.in. w leczeniu bólu nienowotworowego raportowano w badaniach jednoramiennych (TIME, ORTIBARN, ORTIBER). Przy czym, populację z bólem nienowotworowym stanowili głównie pacjenci z bólem wynikającym z zapalenia kości i stawów. Należy również zauważyć, iż w publikacjach raportujących wyniki powyższych badań nie podano pełnej charakterystyki pacjentów zakwalifikowanych do leczenia.

Ze względu na brak badań klinicznych w zakresie porównania produktu Oramorph z produktem Sevredol, dodatkowo, w ramach przedmiotowej AKL skrótoowo przedstawiono wyniki badań Atrux-Tallau 2022 oraz [REDAKTOWANO], [REDAKTOWANO]¹⁵dotyczących m.in. profilu farmakologicznego SM w postaci roztworu doustnego i SM w postaci tabletek o niezmodyfikowanym i przedłużonym uwalnianiu przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach.

W ramach badania Atrux-Tallau 2022 raportowano zbliżone wartości w zakresie ekspozycji na siarczan morfiny (AUC_{0-t}) po podaniu doustnego roztworu siarczanu morfiny Oramorph oraz tabletki powlekanej Sevredol (średnia różnica w ekspozycji poniżej 10%. Natomiast średnie maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) dla doustnego roztworu SM było o ok. 30% wyższe.

[REDAKTOWANO]

Powyższe wyniki potwierdzono również w przeglądzie systematycznym Collins 1998, w którym analizowano dane dotyczące maksymalnego stężenia w osoczu (C_{max}) i czasu do uzyskania maksymalnego stężenia w osoczu (T_{max}) m.in. dla różnych doustnych preparatów morfiny (w tym: roztworu doustnego, tabletek o niemodyfikowanym uwalnianiu) raportowane w badaniach oceniających parametry farmakokinetyczne.

W przypadku morfiny o natychmiastowym uwalnianiu nie obserwowano różnic w skorygowanym o dawkę Cmax lub Tmax między roztworem doustnym a tabletkami lub między różnymi solami morfiny.

Podsumowując, wyniki powyższych badań wskazują na równoważność biologiczną SM w postaci roztworu oraz tabletek o niemodyfikowanym uwalnianiu, co może przekładać się na zbliżony efekt terapeutyczny.

Przy tym, warto zaznaczyć, iż zgodnie z informacją podaną przez wnioskodawcę, produkt Oramorph zarejestrowano w ramach procedury wzajemnego uznania, (...) w oparciu o zasady ugruntowanego zastosowania medycznego (ang. *Well Established-Use Application*), które mogą być zastosowane, gdy aktywny składnik leku był stosowany przez ponad 10 lat, a jego skuteczność i bezpieczeństwo zostały dobrze ustalone. W takich przypadkach wnioski o dopuszczenie do obrotu może opierać się na wynikach z literatury naukowej (...).

W odniesieniu do braku badań porównujących produkt Oramorph względem aktualnie refundowanego komparatora (Sevredol) jako zalety ocenianej interwencji wnioskodawca wskazuje m.in. *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.*

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była *ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Oramorph (20 mg/ml siarczanu morfiny, krople doustne, roztwór) stosowanego w przypadku silnego bólu lub bólu nieustępującego po lekach przeciwbólowych o słabszym działaniu, w przebiegu nowotworów złośliwych, neuralgii popółpaścowej przewlekłej, wieloobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu I (odruchowej dystrofii współczulnej) lub wieloobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu II (kauzalgi).*

Technika analityczna

Analiza minimalizacji kosztów (CMA). Dodatkowo przedstawiono analizę kosztów konsekwencji (CCA).

Porównywane interwencje

Wnioskowaną interwencję stanowi lek Oramorph (siarczan morfiny, krople doustne), który w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji będzie współfinansowany ze środków publicznych w ramach leków dostępnych w aptece na receptę. Natomiast jako komparator wybrano siarczan morfiny w postaci tabletek o niemodyfikowanym uwalnianiu (produkt Sevredol, komparator podstawowy) i siarczan morfiny w postaci od wstrzyknięć (Morphini sulfas WZF, komparator dodatkowy w grupie pacjentów w wieku od 1. do 6. roku życia).

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto horyzont czasowy wynoszący 1 rok (365,25 dni).

Dyskontowanie

Przyjęto roczne stopy dyskontowe wynoszące 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych dla horyzontu wykraczającego ponad 1 rok (wariant analizy wrażliwości).

Model

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu opracowanego w 64-bitowej wersji MS Excel. Z uwagi na wybór analizy minimalizacji kosztów jako techniki analitycznej, *nie przeprowadzono modelowania przekraczającego swym zakresem: oceny zużycia zasobów medycznych w badanym horyzoncie, dopasowania kosztów jednostkowych uwzględnionych zasobów medycznych i oceny sumarycznych kosztów całkowitych porównywanych technologii.*

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

W analizie wnioskodawcy, powołując się na wyniki analizy klinicznej, przyjęto założenie o braku różnic w skuteczności leku Oramorph w porównaniu z lekiem Sevredol oraz Morphini sulfas WZF. W związku z tym, w modelu nie uwzględniono efektów zdrowotnych.

Populacja

Wnioskodawca w celu oszacowania odsetka pacjentów z nowotworami posłużył się danymi NFZ¹⁶ dot. leku Sevredol w zakresie liczby zrefundowanych opakowań i sumarycznej kwoty dopłaty świadczeniobiorcy za rok 2022. Następnie oszacowano średni koszt dopłaty świadczeniobiorcy za opakowanie leku i wykorzystano dane dotyczące rzeczywistej dopłaty pacjenta dla leku Sevredol. Wykorzystując powyższe dane oszacowano, iż 85,1% opakowań leku Sevredol było wydawane pacjentowi bezpłatnie. Szczegółowe dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23. Dane NFZ dotyczące leku Sevredol wykorzystane do oszacowania odsetka opakowań wydawanych bezpłatnie

Liczba opakowań	Kwota dopłaty [PLN]	Kwota dopłaty za opakowanie [PLN]	Odsetek opakowań wydawanych bezpłatnie
45 019,07	21 503,49	0,48	85,1%

Dawkowanie

Dawkowanie uwzględniono na podstawie badania Zin 2014 dotyczącego praktyki klinicznej w wielkiej Brytanii w zakresie dawkowania 4 najczęściej stosowanych opioidów. Przyjęto następujące dobowe dawki leków:

- Oramorph: 103 mg,
- Sevredol: 103 mg,
- Morphini sulfas WZF: 43 mg.

Powyższe dobowe dawki morfiny stanowią średnie dawki dobowe wyznaczone dla pacjentów dorosłych.

W analizie podstawowej, uśredniony stosunek dawek leku Morphini sulfas WZF podawanego pozajelitowo i doustnych morfin przyjęto na poziomie 1:2,5, na podstawie danych NFZ (załącznik nr 1 do zarządzenia 55/2022/DSOZ) i wytycznych dotyczących przeliczania dawek leków opioidowych¹⁷.

Uwzględnione koszty

Uwzględniono jedynie bezpośrednie koszty medyczne tj. koszty nabycia leków. W zakresie pozostałych parametrów takich jak koszty podania czy koszty zdarzeń niepożądanych założono, iż są to koszty nieróżniące.

Założono, że lek Oramorph we wskazaniu nowotwory złośliwe będzie dostępny dla pacjentów bezpłatnie, natomiast w pozostałych wskazaniach będzie dostępny przy odpłatności 30% limitu finansowania. Z kolei lek Morphini sulfas WZF i Sevredol są dostępne dla pacjentów bezpłatnie we wskazaniu nowotwory złośliwe, natomiast w pozostałych wskazaniach są dostępne z odpłatnością ryczałtową.

Koszt interwencji

W analizie podstawowej wnioskodawcy założono, że produkt leczniczy Oramorph będzie refundowany w ramach nowej grupy limitowej. Wnioskodawca oszacował, iż średni koszt za 1 mg leku Oramorph przy uwzględnieniu odsetka pacjentów z nowotworem złośliwym na poziomie 85,1% wyniesie [redacted]

Szczegółowe koszty jednostkowe za opakowanie produktu Oramorph przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 24. Cena za opakowanie leku Oramorph przy założeniu utworzenia odrębnej, nowej grupy limitowej

Parametr	Nowotwory złośliwe	Pozostałe wskazania
Urzędowa cena zbytu	[redacted]	[redacted]
Cena hurtowa brutto	[redacted]	[redacted]
Cena detaliczna	[redacted]	[redacted]
Limit finansowania	[redacted]	[redacted]
Kwota refundacji NFZ	[redacted]	[redacted]
Odpłatność pacjenta	[redacted]	[redacted]

Skróty: NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

¹⁶ Uchwała Nr 8/2023/IV z dnia 20.03.2023 w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2022 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-82023iv,6627.html>

¹⁷ [GUIDANCE Opioid Conversion FINAL_0.pdf \(safecare.vic.gov.au\)](#) data dostępu 21.06.2023 r.

Niemniej, z uwagi na fakt, iż zdaniem analityków Agencji nie przedstawiono wystarczającego uzasadnienia dla wnioskowanych warunków objęcia refundacją w zakresie utworzenia nowej, odrębnej grupy limitowej (co szerzej omówiono w rozdz. 3.1.2.3), poniżej zaprezentowano koszty jednostkowe leku Oramorph przy założeniu kwalifikacji do istniejącej grupy limitowej 149.3 *Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postacie o niemodyfikowanym uwalnianiu*, w dwóch wariantach – przy założeniu, iż lek Sevredol stanowi podstawę limitu oraz przy założeniu, że lek Oramorph stanowi podstawę limitu.

Tabela 25. Cena za opakowanie leku Oramorph przy założeniu kwalifikacji leku do istniejącej grupy limitowej 149.3 *Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego – postacie o niemodyfikowanym uwalnianiu* odrębnej

Parametr	Istniejąca grupa limitowa 149.3 – Sevredol podstawą limitu		Istniejąca grupa limitowa 149.3 – Oramorph podstawą limitu	
	Nowotwory złośliwe	Pozostałe wskazania	Nowotwory złośliwe	Pozostałe wskazania
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Koszt komparatorów

Koszt komparatorów określono przy uwzględnieniu kosztu leków wg aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia, liczby zrefundowanych opakowań leków w 2022 roku (raport NFZ z dnia 01.03.2023¹⁸) oraz informacji na temat odsetka pacjentów z nowotworami (85,1%). Minimalny i maksymalny koszt za mg komparatorów oszacowano w oparciu o dane dot. minimalnej i maksymalnej ceny leków Sevredol i Morphini sulfas WZF na podstawie Obwieszczenia MZ. Poniżej zaprezentowano koszty jednostkowe za mg produktów Sevredol oraz Morphini sulfas WZF uwzględnione w analizie wnioskodawcy.

Tabela 26. Koszt za mg leku Sevredol i Morphini sulfas WZF

Lek	Wskazanie	Koszt 1 mg - NFZ [PLN]			Koszt 1 mg, wspólna [PLN]		
		Średni*	Minimalny	Maksymalny	Średni*	Minimalny	Maksymalny
Morphini sulfas WZF (10 i 20 mg/ml)	nowotwory	0,12	0,12	0,12	0,13	0,12	0,19
	pozostałe	0,11	0,09	0,11	0,13	0,12	0,19
Sevredol 20 mg	nowotwory	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06
	pozostałe	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06

*wariant analizy podstawowej

Skróty: NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

Użyteczności stanów zdrowia

Dodatkowo wnioskodawca w analizie oszacował średnią wagę użyteczności wśród pacjentów leczonych silnymi opioidami na poziomie 0,64 zarówno dla ramienia interwencji, jak i komparatora. Powyższe dane zastosowano do oszacowania średniego współczynnika kosztów-użyteczności (ang. *Average Cost-Utility Ratio*). Z uwagi na charakter analizy – tj. minimalizacja kosztów w ramach niniejszej analizy odstąpiono od prezentacji ww. danych. Szczegółowy opis w zakresie wag użyteczności znajduje się na str. 19-21 AE wnioskodawcy, natomiast wyniki oszacowań współczynnika ACUR na str. 29 AE wnioskodawcy.

¹⁸ Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–grudzień 2022 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8350.html>

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie leku Oramorph jest [redacted] w porównaniu z lekiem Sevredol oraz lekiem Morphini sulfas WZF. Koszt inkrementalny stosowania leku Oramorph w miejsce leku Sevredol z perspektywy NFZ oszacowano na poziomie [redacted], natomiast w miejsce leku Morphini Sulfas WZF na poziomie [redacted], natomiast koszt inkrementalny stosowania leku Oramorph w miejsce leku Sevredol z perspektywy wspólnej oszacowano na poziomie [redacted], natomiast w miejsce leku Morphini Sulfas WZF na poziomie [redacted].

Tabela 27. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	Oramorph	Sevredol	Oramorph	Morfini sulfas WZF
Perspektywa NFZ				
Koszt leku [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [PLN]	[redacted]		[redacted]	
Perspektywa wspólna				
Koszt leku [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [PLN]	[redacted]		[redacted]	

Wyniki oszacowań dla parametru QALY oraz współczynnika ACUR zawiera AE wnioskodawcy na str. 29.

5.2.2. Wyniki analizy progowej



5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił deterministyczną analizę wrażliwości (szczegóły AE wnioskodawcy rozdz. 3.8).

W ramach analizy deterministycznej testowano łącznie 38 możliwych wariantów (szczegóły AE wnioskodawcy rozdz. 3.8 oraz 12.3), weryfikujące wpływ zmian wartości następujących parametrów:

- [redacted]
- [redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W poniższej tabeli zaprezentowano warianty analizy wrażliwości, których uwzględnienie wpływa na co najmniej [REDACTED] zmianę kosztów inkrementalnych w porównaniu z wariantem podstawowym w co najmniej jednym z porównań.

Wyniki większości wariantów analizy wrażliwości potwierdzają wnioskowanie z analizy podstawowej [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- [REDACTED]

Wyniki pozostałych wariantów analizy wrażliwości zawiera AE wnioskodawcy na str. 60-62.

Tabela 28. Wyniki analizy wrażliwości - warianty analizy uwzględniające [REDACTED] zmianę kosztów inkrementalnych w porównaniu z wariantem podstawowym w co najmniej jednym z porównań

Warianty analizy wrażliwości	Perspektywa NFZ				Perspektywa wspólna			
	Oramorph vs Sevedol		Oramorph vs Morphini sulfas WZF		Oramorph vs Sevedol		Oramorph vs Morphini sulfas WZF	
	Koszt inkrementalny	% zmiana	Koszt inkrementalny	% zmiana	Koszt inkrementalny	% zmiana	Koszt inkrementalny	% zmiana
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	

Warianty analizy wrażliwości	Perspektywa NFZ				Perspektywa wspólna			
	Oramorph vs Sevredol		Oramorph vs Morphini sulfas WZF		Oramorph vs Sevredol		Oramorph vs Morphini sulfas WZF	
	Koszt inkrementalny	% zmiana	Koszt inkrementalny	% zmiana	Koszt inkrementalny	% zmiana	Koszt inkrementalny	% zmiana

* szczegółowe dane dotyczące kosztów, które uwzględniono w oszacowaniach analizy wrażliwości przedstawiono w Tabeli 26

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 29. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK/?	Wnioskowaną technologię porównano z lekiem Sevredol, który zgodnie z założeniami wnioskodawcy stanowi komparator w populacji pacjentów powyżej 6 r.ż. Analitycy Agencji uznają powyższy wybór za zasadny. Niemniej jako komparator dodatkowy w populacji pacjentów 1-6 lat wnioskodawca przyjął lek Morphini sulfas WZF. Zdaniem analityków Agencji ww. morfina we wstrzyknięciach powinna stanowić komparator w całej populacji objętej wnioskowanym wskazaniem. Szczegółowe omówienie zawarto w rozdz. 5.3.1.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	nd	W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA). Dodatkowo przedstawiono analizę kosztów konsekwencji (CCA). W analizie wnioskodawcy przyjęto brak różnic w skuteczności i bezpieczeństwie stosowania porównywanych leków, co stanowiło uzasadnienie dla przeprowadzenia CMA. Jednak nie odnaleziono badań klinicznych bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z komparatorami w ocenianych wskazaniach. Brak jest również wyników porównania pośredniego potwierdzających brak różnic między produktem Oramorph i wybranymi komparatorami, co ogółem wskazuje na brak spełnienia formalnych wymogów dla przeprowadzenia analizy CMA. Niemniej, biorąc pod uwagę ugruntowane zastosowanie medyczne w leczeniu bólu preparatów o niemodyfikowanym uwalnianiu zawierających siarczan morfiny oraz

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
		[redacted], ilościowe porównanie kosztów stosowania powyższych terapii wydaje się uzasadnione.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto roczny horyzont czasowy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	nd	Ze względu na wybór techniki analitycznej – CMA, nie uwzględniono efektów zdrowotnych.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT. Dyskontowanie uwzględniono dla wariantów analizy uwzględniających dłuższych niż roczny horyzont czasowy (warianty analizy wrażliwości).
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Pomimo wybranej techniki analitycznej wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia, który został przeprowadzony w sposób prawidłowy.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	nd	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości należy podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę:

- W analizie przyjęto brak różnic w skuteczności i bezpieczeństwie stosowania porównywanych leków. Niemniej jednak nie odnaleziono badań klinicznych bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z komparatorami.

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji

- Wnioskodawca jako komparator podstawowy w populacji pacjentów w wieku powyżej 6 lat wybrał lek Sevredol. Natomiast jako komparator dodatkowy w populacji pacjentów 1-6 lat wybrano lek Morphini sulfas WZF (we wstrzyknięciach). Zdaniem analityków Agencji lek Morphini sulfas WZF powinien stanowić komparator w całej populacji pacjentów objętej proponowanym wskazaniem refundacyjnym.

Przy czym, należy wskazać, iż wyniki analizy ekonomicznej w wariantcie podstawowym przeprowadzono z uwzględnieniem dawek równoważących efekty, pozwalających ocenić opłacalność wnioskowanej technologii względem morfiny w postaci roztworu do wstrzykiwań niezależnie od wieku pacjenta.

Ograniczenia wnioskodawcy dotyczące danych wejściowych

- Ograniczeniem analizy są też informacje na temat zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji, w tym przede wszystkim brak informacji na temat dawkowania porównywanych technologii lekowych w praktyce klinicznej w Polsce.

Komentarz analityków Agencji:

- Dane o dobowej dawce morfiny zaczerpnięto z praktyki klinicznej w Wielkiej Brytanii na podstawie badania Zin 2014. Nie odnaleziono nowszych badań odnoszących się do dawkowania porównywanych technologii lekowych, ani też badań praktyki klinicznej w Polsce.

- Poważnym ograniczeniem analizy jest brak danych dotyczących średniej długości czasu stosowania morfiny w Polsce w analizowanych wskazaniach. Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości z uwzględnieniem alternatywnych długości horyzontu. [redacted]
- Należy zaznaczyć, iż w ramach analizy wrażliwości [redacted]). Powyższe wskazuje na dużą niepewność związaną z przyjętymi wartościami wejściowymi, dlatego wyniki oszacowań niniejszej analizy należy interpretować z dużą ostrożnością.
- Dodatkowo istnieje niepewność związana z kwalifikacją leku Oramorph do grupy limitowej. Wnioskodawca wnioskuje o utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, podczas gdy zdaniem analityków Agencji lek Oramorph powinien zostać zakwalifikowany do istniejącej grupy limitowej 149.3 *Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postaci o niemodyfikowanym uwalnianiu* (co szerzej omówiono w rozdz. 3.1.2.3). [redacted]

5.3.2. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

Przeprowadzono walidację poprawności modelu oraz walidację wewnętrzną, polegającą na ocenie *wprowadzeniu* dozwolonych skrajnych wartości wejściowych i uzyskując oczekiwane wyniki symulacji. Testowano również powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych.

Walidacja konwergencji

Autorzy analizy przeprowadzili wyszukiwanie analiz ekonomicznych dla wnioskowanego problemu zdrowotnego. W ramach przeglądu wnioskodawcy nie zidentyfikowano publikacji spełniających kryteriów włączenia (szczegóły: AE wnioskodawcy rozdz. 6.2 i 12.2).

Walidacja zewnętrzna

Wnioskodawca wskazuje, że *nie zidentyfikowano dokładnych informacji (dotyczących pacjentów z populacji wskazanej we wniosku) mogących posłużyć do walidacji zewnętrznej wyników niniejszej analizy w warunkach polskich.*

Zakres przeprowadzonej przez wnioskodawcę walidacji można uznać za wystarczający. W procesie weryfikacji nie zidentyfikowano innych analiz ekonomicznych dla przedmiotowej interwencji we wnioskowanym wskazaniu, z którymi można byłoby porównać wyniki ocenianej AE.

5.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała konieczności przeprowadzenia oszacowań własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Oramorph (20 mg/ml siarczany morfiny, krople doustne, roztwór) stosowanego w przypadku silnego bólu lub bólu nieustępującego po lekach przeciwbólowych o słabszym działaniu, w przebiegu nowotworów złośliwych, neuralgii popółpaścowej przewlekłej, wieloobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu I (oddechowej dystrofii współczulnej) lub wieloobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu II (kautalgii).

Wnioskowaną interwencję stanowi stosowanie leku Oramorph (siarczan morfiny), który w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji będzie współfinansowany ze środków publicznych w ramach leków dostępnych w aptece na receptę. Jako komparator wybrano siarczan morfiny w postaci tabletek o standardowym uwalnianiu (Sevredol, komparator podstawowy) i siarczan morfiny w postaci do wstrzyknięć (Morphini sulfas WZF, komparator dodatkowy w grupie pacjentów w wieku od 1. do 6. roku życia).

Analizę przeprowadzono z zastosowaniem analizy minimalizacji kosztów w rocznym horyzoncie czasowym.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie leku Oramorph jest [redacted] w porównaniu z lekiem Sevredol oraz lekiem Morphini sulfas WZF. Koszt inkrementalny stosowania leku Oramorph w miejsce leku Sevredol z perspektywy NFZ oszacowano na poziomie [redacted], natomiast w miejsce leku Morphini Sulfas WZF na poziomie [redacted], natomiast koszt inkrementalny stosowania leku Oramorph w miejsce leku Sevredol z perspektywy wspólnej oszacowano na poziomie [redacted], natomiast w miejsce leku Morphini Sulfas WZF na poziomie [redacted].

Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza wrażliwości wykazała, że [redacted]

Jednym z ograniczeń analizy jest niepewność związana z kwalifikacją leku Oramorph do grupy limitowej. Wnioskodawca wnioskuje o utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, podczas gdy zdaniem analityków Agencji lek Oramorph powinien zostać zakwalifikowany do istniejącej grupy limitowej 149.3 *Opioidowe leki przeciwbólne - morfina do podawania doustnego - postaci o niemodyfikowanym uwalnianiu* (co szerzej omówiono w rozdz. 3.1.2.3).



6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Oramorph (20 mg/ml siarczany morfiny, krople doustne, roztwór) stosowanego w przypadku silnego bólu lub bólu nieustępującego po lekach przeciwbólowych o słabszym działaniu, w przebiegu nowotworów złośliwych, neuralgii popółpaścowej przewlekłej, wieloobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu I (oddechowej dystrofii współczulnej) lub wieloobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu II (kauzalgi).

Perspektywa

Analizę wnioskodawcy przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy pacjenta.

Komentarz analityków Agencji:

Zgodnie z Wytocznymi HTA AOTMiT 2016, *analizę wpływu na budżet należy przeprowadzić z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz – w przypadku współpłacenia – z perspektywy wspólnej płatników: płatnika publicznego i pacjentów.*

W związku z tym, w przedmiotowej AWA, oprócz wyników dotyczących perspektywy NFZ przedstawiono również wyniki dla perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) dodatkowo oszacowane przez analityków Agencji.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 3-letnim horyzoncie czasowym.

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący zakłada brak refundacji produktu leczniczego Oramorph we wnioskowanej populacji. Pacjenci wymagający stosowania leków przeciwbólowych w przypadku silnego bólu lub bólu nieustępującego po lekach przeciwbólowych o słabszym działaniu stosują obecnie refundowane tabletki o natychmiastowym uwalnianiu – produkt leczniczy Sevredol (liczba zrefundowanych opakowań spada ze względu na problemy z dostępnością leku na rynku) i preparaty do iniekcji – produkt leczniczy Morphini sulfas WZF (w populacji dzieci od 1. do 6. r.ż.) oraz nierefundowany obecnie produkt leczniczy Oramorph.

W scenariusz nowym przyjęto, że produkt leczniczy Oramorph zostanie objęty refundacją we wnioskowanej populacji w ramach nowej grupy limitowej. Wnioskowane warunki refundacji obejmują finansowanie produktu leczniczego Oramorph jako leku dostępnego w aptece na receptę:

- bezpłatnie dla pacjentów z nowotworem złośliwym,
- przy poziomie odpłatności dla pacjenta wynoszącym 30% w populacji pacjentów z neuralgią popółpaścową przewlekłą i wieloobjawowym miejscowym zespołem bólowym typu I (oddechowa dystrofia współczulna) lub typu II (kauzalgią).

Analiza wrażliwości

Niepewność parametrów dotyczących liczebności populacji docelowej testowano w ramach scenariusza minimalnego i maksymalnego. W celu oceny wpływu oszacowań pozostałych danych wejściowych na wyniki analizy, wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, w ramach której uwzględniono zmianę parametrów dotyczących m.in. średniej rocznej liczby dni podaży opioidu na pacjenta, udziałów w rynku, dostępności produktu Sevredol, dostępności produktu Oramorph w ramach istniejącej grupy limitowej 149.3,

Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego – postaci o niemodyfikowanym uwalnianiu oraz udziału pacjentów z nowotworami w populacji wnioskowanej.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populacja docelowa rozpatrywana w ramach niniejszej analizy obejmuje pacjentów wymagających leczenia bólu w przebiegu nowotworów złośliwych, neuralgii popółpaścowej przewlekłej, wielobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu I (odruchowej dystrofii współczulnej) lub typu II (kauzalgi).

Ze względu na brak wiarygodnych danych epidemiologicznych w celu oszacowania liczebności populacji określonej wskazaniem wnioskowanym wykorzystano dane sprzedażowe NFZ za lata 2017-2022 dotyczące silnych leków przeciwbólowych zawierających następujące substancje czynne tramadol, tapentadolu, fentanylu, buprenorfiny, oksykodonu, metadonu, dihydrokodeiny, morfiny, na podstawie których ustalono sumaryczną liczbę DDD dla każdego roku.

Dawkowania leków ustalono na poziomie dawki dobowej (DDD) zdefiniowanej przez WHO.

Następnie powyższe dane wykorzystano w prognozowaniu rocznego wykorzystania ww. leków we wszystkich refundowanych wskazaniach w latach 2023 – 2026.

Przy czym, [redacted] wskazując, iż przedstawione prognozy tylko częściowo uwzględniły ograniczenia dostępności leku Sevredol w Polsce, które obserwowane było w 2022 roku.

W związku z tym, w oszacowaniach analizy podstawowej wykorzystano dane z lat 2021 i 2022 roku, na których podstawie wyznaczono spadek dostępności leku Sevredol na poziomie 70,9% na rok.

W przypadku pozostałych segmentów rynku sprzedaży uwzględniono prognozę modeli prostoliniowych bez korekty. Średnią prognozę uwzględniono w ramach wariantu prawdopodobnego oceny liczebności populacji, dolną i górną granicę 95% przedziału predykcji (ang. Prediction Interval, PI) uwzględniono w skrajnych wariantach.

W zakresie odsetka pacjentów w wieku 1-6 lat, oszacowanie oparto na liczbie opakowań Morphini sulfas WZF zrefundowanych w powyższej populacji (dane NFZ za lata 2017-2020).

Ustaloną na tej podstawie sumaryczną liczbę DDD dla każdego roku analizy przekonwertowano na średnioroczną liczbę pacjentów stosujących opioidy w leczeniu bólu w Polsce.

Ze względu na brak danych z Polski, w ramach analizy podstawowej przyjęto, że standardowy pacjent z analizowanej populacji stosuje opioid przez 124,9 dni w roku, w dawce równej DDD (Zin 2014, analizy danych z Wielkiej Brytanii).

Udziały w rynku

Założono, że w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej wnioskowana technologia przejmie 100% rynku sprzedaży nier refundowanego Oramorph oraz [redacted] rynku sprzedaży leków Sevredol (cała populacja) i Morphini sulfas WZF (populacja dzieci 1-6 lat) odpowiednio w 1., 2. i 3. roku analizy. Odsetki przejścia rynku w kolejnych latach oszacowano w oparciu o prognozowaną wysokość sprzedaży leku Oramorph ([redacted]).

Prognozę przygotowano na podstawie analizy rynku sprzedaży morfin w Polsce oraz doświadczeń wnioskodawcy dotyczących rynku sprzedaży morfin.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30. [redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Koszty

W analizie z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej uwzględniono następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- koszt produktu Oramorph,
- koszty komparatorów.

. Lek ma być wydawany bezpłatnie pacjentom z nowotworem złośliwym oraz przy poziomie odpłatności wynoszącym 30% () pacjentom z neuralgią popółpaścową przewlekłą i wieloobjawowym miejscowym zespołem bólowym typu I (odruchowa dystrofia współczulna) lub typu II (kauzalgią).

Szczegółowe dane dotyczące kosztów przedstawiono w rozdziale 5.1.2. analizy ekonomicznej niniejszej AWA.

W analizie nie uwzględniono kosztów pośrednich.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Poniżej, oprócz wyników dotyczących perspektywy NFZ oszacowanych przez wnioskodawcę przedstawiono również wyniki dla perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) uzyskanych przez analityków Agencji.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości z perspektywy pacjenta przedstawiono w rozdz. 3.2. AWB wnioskodawcy.

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją leku Oramorph we wnioskowanym wskazaniu będzie związane

. W perspektywie wspólnej (NFZ + pacjent) wydatki

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – perspektywa NFZ [PLN]

Skróty: NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania analityków Agencji – perspektywa wspólna [PLN]^

^ Oszacowania analityków Agencji na podstawie wyników wnioskodawcy raportowanych w perspektywie NFZ i pacjenta

Skróty: NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

Wyniki dla wariantów minimalnych i maksymalnych zostały przedstawione w rozdziale 6.3.2 niniejszej AWA.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 34. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Liczebność populacji docelowej oszacowano z wykorzystaniem danych NFZ, WHO (dawkowanie leków) oraz danych sprzedażowych. Wątpliwości analityków Agencji dotyczące szacowania populacji przez wnioskodawcę zostały szerzej omówione w rozdziale 6.3.1. niniejszej AWA.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wyniki przedstawiono w 3-letnim horyzoncie czasowym, co jest zgodne z Wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Zgodne z aktualnym obwieszczeniem MZ.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Założenie o przejmowaniu rynku leków Sevredol i Morphini sulfas WZF oparto na podstawie analizy rynku sprzedaży morfin w Polsce i prognoz sprzedażowych wnioskodawcy, co wiąże się z niepewnością oszacowań. Nie przedstawiono żadnych dodatkowych danych potwierdzających wartości przyjętych udziałów.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	?	Założono, iż po wprowadzeniu refundacji produktu leczniczego Oramorph zmniejszeniu ulegną udziały produktu Sevredol 20 mg (SM w postaci tabletek o niemodyfikowanym uwalnianiu) oraz produktu Morphini sulfas WZF (morfiny w postaci roztworu do wstrzykiwań), co jest zgodne z komparatorami wybranymi w AKL i AE. Dodatkowo założono, iż przejęcie udziałów dotyczyć będzie również nier refundowanego Oramorph. Należy jednak podkreślić, zgodnie z założeniem wnioskodawcy przejęcie udziałów Morphini sulfas WZF, dotyczy tylko populacji pacjentów w wieku 1-6 lat. Zdaniem analityków Agencji lek Morphini sulfas WZF powinien stanowić komparator w całej populacji pacjentów objętej proponowanym wskazaniem refundacyjnym. Szczegółowy komentarz przedstawiono w rozdz. 3.6.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Lek Oramorph nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych i nie ma możliwości określenia czy założenia przedstawione w niniejszej AWB są spójne z danymi NFZ. Prognozy dotyczące przyszłej sprzedaży leku Oramorph stanowią arbitralne założenie wnioskodawcy.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK/?	Zadeklarowana roczna wielkość dostaw przedstawiona we wniosku refundacyjnym pokrywa prognozowane zapotrzebowanie dla [REDAKOWANE]
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Przyjęty w analizie wnioskodawcy poziom odpłatności: bezpłatny dla pacjentów z nowotworami złośliwymi oraz 30% dla pozostałej części populacji wnioskowanej spełnia kryteria, o których mowa w art. 14 ustawy o refundacji.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	?	Wnioskodawca wnioskuje o utworzenie nowej grupy limitowej, m.in. ze względu na objęcie szerszej populacji niż lek Sevredol (lek wyznaczający podstawę limitu w grupie limitowej 149.3, Opioidowe leki przeciwbólne – morfina do podawania doustnego – postacie o niemodyfikowanym uwalnianiu) i problemy z jego dostępnością. Niemniej, w ramach analizy wrażliwości testowano scenariusze, w których Oramorph jest finansowany w istniejącej grupie limitowej 149.3, z lekiem Sevredol wyznaczającym podstawę limitu oraz lekiem Oramorph wyznaczającym podstawę limitu.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
		Zdaniem analityków Agencji, podstawowy wariant oszacowań powinien uwzględniać kwalifikacją do wspólnej grupy limitowej 149.3. Szczegółowy komentarz przedstawiono w rozdz. 3.1.2.3.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wykonano analizę wrażliwości, wraz z przedstawieniem wariantów minimalnego i maksymalnego.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia AWB według wnioskodawcy (Rozdz. 8 AWB wnioskodawcy):

- W ramach niniejszej analizy część parametrów określono na podstawie założeń analizy ekonomicznej. Tym samym niektóre ograniczenia analizy ekonomicznej dotyczą również niniejszej analizy wpływu na budżet.
- Ograniczeniem związanym z oceną liczebności populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku jest zarówno charakter uwzględnionych źródeł informacji, jak i poczynione założenia w odniesieniu do oceny liczebności analizowanej populacji pacjentów.
- Nie było możliwe przeprowadzenie oceny liczebności populacji docelowej na podstawie wskaźników epidemiologicznych. Niemniej jednak oceny tej liczebności dokonano na podstawie danych sprzedażowych opioidów w Polsce. Z tego powodu określona liczebność populacji może być zadowalającym przybliżeniem docelowej populacji chorych mając na uwadze fakt, iż wnioskowana technologia może w praktyce być zastosowana u danego pacjenta jednokrotnie, ale na różnych etapach leczenia czy postępu choroby oraz w ramach różnorodnych schematów dawkowania (również jako leczenie bólu przebiegającego jako leczenie towarzyszące innym opioidom).

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Jak wskazuje wnioskodawca nie są dostępne dane epidemiologiczne umożliwiające wiarygodne oszacowanie liczebności populacji objętej wnioskowanym wskazaniem. W związku z tym, oszacowań liczebności dokonano na podstawie danych sprzedażowych produktów Sevredol i Morphini sulfas WZF pochodzących z NFZ, dawkowania leków na podstawie danych WHO (DDD) i arbitralnych założeń wnioskodawcy dotyczących zmian na rynku wynikających z analizy rynku sprzedaży silnych leków przeciwbólowych i doświadczeń wnioskodawcy.

W związku z powyższym, oszacowania populacji cechują się dużą niepewnością.

Należy również zauważyć, że oszacowana przez wnioskodawcę na podstawie danych sprzedażowych liczebność populacji stosującej leki Sevredol oraz Morphini sulfas WZF jest niższa niż raportowana przez NFZ (por. rozdz. 3.3.).

- W opinii analityków Agencji wątpliwości budzi założenie utworzenia nowej grupy limitowej, co zostało obszernie omówione w rozdz. 3.1.2.3.
- Wnioskodawca jako komparator podstawowy w populacji pacjentów w wieku powyżej 6 lat wybrał lek Sevredol. Jako komparator dodatkowy w populacji pacjentów 1-6 lat wybrano lek Morphini sulfas WZF (we wstrzyknięciach). Założono, że w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej wnioskowana technologia przejmie 100% rynku sprzedaży nierefundowanego Oramorph oraz część rynku sprzedaży leków Sevredol (cała populacja) i Morphini sulfas WZF (populacja dzieci 1-6 lat) – [redacted] w kolejnych latach obowiązywania decyzji refundacyjnej, oszacowane na podstawie analizy rynku i doświadczenia w sprzedaży morfin wnioskodawcy.

Niemniej, zdaniem analityków Agencji lek Morphini sulfas WZF powinien stanowić komparator w całej populacji pacjentów objętej proponowanym wskazaniem refundacyjnym. Powyższą uwagę potwierdza otrzymana opinia od Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie medycyny paliatywnej dr. Orońskiej, która wskazała, że siarczan morfiny podawany w iniekcjach jest stosowany u ok. 25% pacjentów, a po objęciu refundacją leku Oramorph udziały morfiny w iniekcjach spadną do ok. 20%. Ponadto zgodnie z danymi NFZ w grupie pacjentów 7-17 lat w 2020 roku zrefundowano łącznie 425 opakowań leku Morphini sulfas WZF, a w grupie wiekowej 18-40 9 206 opakowań leku.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości przetestowano łącznie 35 alternatywnych scenariuszy (szczegółowo AWB wnioskodawcy, rozdz. 2.8. i 3.3.).

Poniżej, oprócz wyników dotyczących perspektywy NFZ oszacowanych przez wnioskodawcę przedstawiono również wyniki dla perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) obliczone przez analityków Agencji.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości z perspektywy pacjenta przedstawiono w rozdz. 3.3. AWB wnioskodawcy.

Scenariusz minimalny i maksymalny

Niepewność parametrów dotyczących liczebności populacji docelowej testowano w ramach scenariusza minimalnego i maksymalnego.

Z perspektywy NFZ objęcie refundacją produktu leczniczego Oramorph będzie się wiązać:

- [redacted];
- [redacted].

W perspektywie NFZ zmiana liczebności populacji docelowej w scenariuszu minimalnym i maksymalnym spowodowała odpowiednio [redacted].

Z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta) objęcie refundacją produktu leczniczego Oramorph będzie się wiązać:

- [redacted];
- [redacted].

W scenariuszu minimalnym i maksymalnym obserwowano odpowiednio [redacted].

Analiza jednokierunkowa

W ramach analizy wrażliwości przetestowano 33 alternatywne scenariusze, w których testowano zmienność wybranych parametrów:

- średnia roczna liczba dni podaży opioиду na pacjenta (wariant prawdopodobny, minimalny i maksymalny liczebności populacji);
- przejęcie całego rynku produktów Morphini sulfas WZF (w populacji 1-6 lat) i Sevredol (wariant prawdopodobny, minimalny i maksymalny liczebności populacji);
- przejęcie całego rynku produktów Morphini sulfas WZF (wszystkie grupy wiekowe) i Sevredol (wariant prawdopodobny, minimalny i maksymalny liczebności populacji);
- brak spadku dostępności produktu Sevredol od roku 2022 (wariant prawdopodobny, minimalny i maksymalny liczebności populacji);
- liniowy spadek dostępności produktu Sevredol od roku 2022 (wariant prawdopodobny, minimalny i maksymalny liczebności populacji);
- alternatywne dawki równoważne morfiny (wariant prawdopodobny, minimalny i maksymalny liczebności populacji);
- alternatywne założenia dot. grup limitowych (nowa grupa limitowa; istniejąca grupa limitowa 149.3 – limit wyznacza Sevredol; istniejąca grupa limitowa 149.3 – limit wyznacza Oramorph);
- alternatywne kategorie odpłatności dla wskazań innych niż nowotwory złośliwe (odpłatność 30%, odpłatność ryczałtowa);
- wpisanie (lub nie) produktu Oramorph na listę D (75+);

- alternatywne koszty komparatorów (minimalny, średni, maksymalny);
- odsetek pacjentów cierpiących na nowotwory (0% lub 100%).

Największy wpływ na wzrost oszacowania obserwowano przy uwzględnieniu przejęcia całego rynku leków Sevredol i Morphini sulfas WZF (wszystkie grupy wiekowe),

Najmniejsze dodatkowe obciążenia budżetowe w perspektywie NFZ obserwowano przy . Natomiast w perspektywie wspólnej

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu wykazała niepewność związaną z oszacowaniem liczebności populacji. Niemniej biorąc pod uwagę brak danych umożliwiających wiarygodne oszacowanie liczebności populacji, odstąpiono od obliczeń własnych w tym zakresie.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy było oszacowanie wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Oramorph (20 mg/ml siarczanu morfiny, krople doustne, roztwór) stosowanego w przypadku silnego bólu lub bólu nieustępującego po lekach przeciwbólowych o słabszym działaniu, w przebiegu nowotworów złośliwych, neuralgii popółpaścowej przewlekłej, wieloobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu I (odruchowej dystrofii współczulnej) lub wieloobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu II (kauzalgi).

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w 3-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy pacjenta.

Niemniej, zgodnie z Wytycznymi HTA AOTMiT 2016, *analizę wpływu na budżet należy przeprowadzić z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz – w przypadku współpłacenia – z perspektywy wspólnej płatników: płatnika publicznego i pacjentów.*

W związku z tym, w przedmiotowej AWA oprócz wyników dotyczących perspektywy NFZ, przedstawiono również wyniki dla perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) dodatkowo oszacowane przez analityków Agencji.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy podjęcie pozytywnej decyzji refundacyjnej dla produktu leczniczego Oramorph będzie wiązało się

. W perspektywie wspólnej (NFZ + pacjent) wydatki

W ramach analizy wrażliwości, największy wpływ na wzrost oszacowania obserwowano przy uwzględnieniu przejęcia całego rynku leków Sevredol i Morphini sulfas WZF (wszystkie grupy wiekowe), co przełożyło się

Jak wskazano w rozdz. 3.1.2.3. wątpliwości budzi propozycja utworzenia nowej grupy limitowej dla leku Oramorph. W opinii analityków Agencji argumenty wnioskodawcy są niewystarczające do uzasadnienia

utworzenia nowej grupy limitowej. Zgodnie z wynikami analizy wrażliwości wariant, w którym Oramorph zostaje umieszczony w istniejącej grupie limitowej z lekiem Sevredol wyznaczającym podstawę limitu powoduje [REDACTED], natomiast wariant, w którym Oramorph zostaje umieszczony w istniejącej grupie limitowej z lekiem Oramorph wyznaczającym podstawę limitu powoduje [REDACTED].

Podstawowym ograniczeniem AWB jest niepewność dotycząca liczebności populacji docelowej oraz wykorzystanie arbitralnych założeń dotyczących zmian na rynku sprzedaży morfin.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca

[Redacted text block]

[Redacted text block]

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Oramorph (siarczan morfiny) we wskazaniach: nowotwory złośliwe, neuralgia popółpaścowa przewlekła, wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I – odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kaulgalgia przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 5.06.2023 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego: Oramorph. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania leku Oramorph.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 35. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

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

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Oramorph

Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 13.03.2023 r., znak PLR.4500.2319.2022.5.WMO (data wpływu do AOTMiT 13.03.2023 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Oramorph (siarczan morfiny), krople doustne, roztwór, 20 mg/ml, 1 butelka 20 ml, GTIN: 05909991436902

we wskazaniu: nowotwory złośliwe, neuralgia popółpaścowa przewlekła, wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I – odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kauzalgia.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 12.05.2023 r., znak OT.423.0.6.2023.4.KO. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 31.05.2023 r.

Problem zdrowotny

Ból jest nieprzyjemnym doznaniem zmysłowym i emocjonalnym, związanym z rzeczywistym lub zagrażającym uszkodzeniem tkanek.

Ból w chorobie nowotworowej

Określenie „ból u chorego na nowotwór” obejmuje wszystkie rodzaje bólu występujące w przebiegu choroby nowotworowej, z uwzględnieniem nie tylko przyczyn somatycznych, ale również psychologicznych, społecznych i duchowych.

Ból u chorego na nowotwór może być spowodowany:

- bezpośrednio przez nowotwór naciekający lub uciskający różne struktury, ale przez jego powikłania (np. patologiczne złamanie kręgu wskutek przerzutu nowotworowego),
- przez stany związane z chorobą nowotworową, np. przez wyniszczenie nowotworowe (częsta przyczyna bólu mięśniowo-powięziowego),
- przez leczenie onkologiczne (np. pleksopatie po radioterapii, zespoły bólowe po mastektomii, neuropatie po chemioterapii),
- choroby współistniejące (np. ból głowy, ból wieńcowy).

Przyczyny silnego bólu mogą być różne i nie zawsze związane z rozwojem choroby nowotworowej. Nasilenie bólu może być spowodowane m.in. przyjmowaniem zbyt małej dawki leku przeciwbólowego i nieprzestrzeganiem zaleceń lekarza (co szczególnie często dotyczy silnych opioidów, których rodzina niesłusznie szczydzi choremu, aby się nie uzależnił lub nie był zbyt senny).

Ból w przebiegu neuralgii półpaścowej

Półpasiec to reaktywacja utajonego zakażenia wirusowego wywołanego przez wirus ospy wietrznej i półpaśca (ang. *varicella zoster virus*, VZV), ten sam wirus, który przy pierwszym zakażeniu wywołuje ospę wietrzną. Choroba może zatem wystąpić u wszystkich osób, które przebyły w przeszłości ospę wietrzną, niezależnie od tego czy przebieg ospy wietrznej był łagodny czy ciężki.

Neuralgia popółpaścowa (nerwoból poherpetyczny) to najczęstsze powikłanie półpaśca. Występuje średnio u ok. 20-50% przypadków, częściej u osób w podeszłym wieku. Jest to ból utrzymujący się >30 dni od początku choroby albo pojawiający się ponownie po 4 tyg.; czasem przez wiele miesięcy, a nawet lat; często po postaciach odcznych.

Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy

Zespół wieloobjawowego bólu miejscowego (CRPS, ang. *complex regional pain syndrome*) cechuje się przewlekłym bólem, rozwijającym się najczęściej po zadziałaniu bodźca uszkodzającego. Towarzyszą mu zmiany troficzne, zaburzenia ukrwienia, zaburzenia czynności gruczołów potowych, obrzęk i zmiany przydatków skóry, a także zaburzenia czynności oraz czucia położenia kończyny. Objawy pojawiają się zwykle najpierw w dalszej

części kończyny, ale ich zasięg nie pokrywa się z dermatomem ani z zakresem unerwienia nerwu oraz mają nasilenie większe, niż wynikałoby to z wielkości urazu i utrzymują się dłużej niż prawidłowe gojenie się tkanek.

Wielobjawowy miejscowy zespół bólowy dzieli się na 2 typy:

- CRPS typu 1 – bez klinicznych cech uszkodzenia dużego nerwu obwodowego (takie jak upośledzenie przewodnictwa nerwowego); często nazywany także algodystrofią, zespołem lub dystrofią Sudecka – odnosi się w ścisłym znaczeniu tylko do zmian radiologicznych – osteoporozy), odruchową dystrofią współczulną, algoneurodystrofią, a w przypadku umiejscowienia na kończynie górnej – zespołem bark-ręka)
- CRPS typu 2 – znacznie rzadszy, występujący po dużym urazie nerwu, nazywany kauzalgią.

Alternatywne technologie medyczne

W analizach wnioskodawcy jako komparator główny wybrano siarczan morfiny w postaci tabletek o niezmodyfikowanym, natychmiastowym działaniu (produkt leczniczy Sevredol 20 mg) oraz siarczan morfiny w postaci roztworu do iniekcji jako komparator dodatkowy (populacja pacjentów do 6. roku życia). Biorąc pod uwagę zalecenia wytycznych klinicznych oraz technologie medyczne finansowane w Polsce ze środków publicznych, wybór komparatorów należy uznać za zasadny.

Niemniej, jak wskazano w piśmie w sprawie niespełniania wymagań minimalnych z dnia 12.05.2023 r. (znak OT.423.0.6.2023.4.KO), zdaniem analityków Agencji, ze względu na szeroki zakres wnioskowanego wskazania i duże zróżnicowanie kliniczne pacjentów z analizowanej populacji, stosowanie siarczanu morfiny w postaci do wstrzyknięć pozostaje uzasadnione w populacji całkowitej objętej przedmiotowym wnioskiem, nie tylko u pacjentów poniżej 6. r.ż. Ograniczenie wiekowe dla zastosowania morfiny w postaci roztworu do wstrzyknięć nie zostało również zaznaczone w opinii eksperckiej.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W ramach przeprowadzonego przez wnioskodawcę przeglądu nie odnaleziono badań pozwalających na porównanie ocenianej interwencji tj. produktu Oramorph (siarczan morfiny w postaci kropli doustnych) względem wybranych komparatorów, tj. siarczan morfiny w postaci tabletek o niezmodyfikowanym uwalnianiu (komparator podstawowy) oraz siarczan morfiny w postaci roztworu do iniekcji (komparator dodatkowy) we wskazaniach objętych wnioskiem refundacyjnym. Nie odnaleziono również badań pozwalających na przeprowadzenie porównania pośredniego.

W związku z tym, przedstawienie skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa interwencji wnioskowanej oparto przed wszystkim na podstawie badań porównujących siarczan morfiny w postaci doustnego roztworu z siarczanem morfiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, który nie stanowi komparatora w niniejszej analizie. Natomiast populacja uwzględniona w przeglądzie wnioskodawcy została określona wskazaniem szerszym od wnioskowanego, tj. wskazaniem rejestracyjnym obejmującym pacjentów dorosłych, młodzież i dzieci powyżej 1. roku życia zgłaszających silny ból lub ból nieustępujący po lekach przeciwbólowych o słabszym działaniu, w szczególności ból nowotworowy.

Do zasadniczej części analizy klinicznej wnioskodawcy włączono m.in. 7 badań randomizowanych porównujących siarczan morfiny (SM) w postaci roztworu (w żadnym z badań nie wskazano bezpośrednio, iż stosowano produkt Oramorph) z SM w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu (IR) w populacji pacjentów cierpiących na ból nowotworowy (Goughnour 1989/Arkininstall 1989, Panish 1993, Finn 1993, Walsh 1992, Deschamps 1992, Thirwell 1989, Ventafridda 1989).

Brak istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie porównania SM roztwór doustny vs SM w postaci tabletek SR w populacji pacjentów z bólem nowotworowym raportowano w odniesieniu do:

- natężenia bólu ocenianego w skali VAS (Goughnour 1989/Arkininstall 1989, Panish 1993, Finn 1993, Walsh 1992, Deschamps 1992) i w skali PPI (Thirwell 1989, Goughnour 1989/Arkininstall. 1989);
- zintegrowanego wyniku natężenia bólu, raportowanego jako średnia różnica w ocenie bólu pomiędzy 1. a 14. dniem leczenia (Ventafridda 1989);
- natężenia bólu ocenianego przez pielęgniarkę w skali od 0 do 3 punktów (Panish 1993);
- konieczności zastosowania ratunkowej dawki morfiny w celu opanowania bólu przebijającego (Goughnour 1989/Arkininstall 1989, Deschamps 1992);
- częstości występowania epizodów bólu przebijającego (Finn 1993; Walsh 1992);
- czasu snu w nocy i w trakcie dnia (Panish 1993).

Nie raportowano znaczących statystycznie różnic w skuteczności ocenianych terapii w odniesieniu do pozostałych punktów końcowych analizowanych w powyższych badaniach.

W ramach analizy klinicznej wnioskodawcy przedstawiono również wyniki badań jednoramiennym MERITO (populacja pacjentów z bólem nowotworowym) TIME, ORTIBARN oraz ORBITER (populacja pacjentów z bólem nowotworowym i nienowotworowym), w których podano informację o zastosowaniu bezpośrednio produktu Oramorph w postaci roztworu doustnego (informacja uzyskana od wnioskodawcy).

W badaniu MERITO, raportowano IS redukcję natężenia bólu w skali VAS po 3. dniach i 5. dniach (7,68 vs 1,67) terapii ($p < 0,001$). Kontrolę bólu osiągnięto u 79% pacjentów w okresie 2h oraz 50% pacjentów w ciągu pierwszych 8 godzin od rozpoczęcia leczenia. Mediana czasu do osiągnięcia kontroli bólu wynosiła 8 godzin [95% CI: 4; 8].

W badaniu ORTIBARN, do którego kwalifikowano pacjentów z bólem związanym z chorobą nowotworową lub nienowotworową obserwowano IS redukcję intensywności bólu mierzonej w skali VAS względem wartości wyjściowych (7,9 vs 3,7, $p < 0,001$) oraz IS redukcję częstości występowania epizodów bólu przebiegającego po ok. 3 dniach stosowania SM w postaci roztworu o niemodyfikowanym uwalnianiu (ok. 95% pacjentów doświadczających średnio > 1 epizodu bólu przebiegającego dziennie¹⁹ vs 75,6% po terapii SM IR w postaci roztworu, $p < 0,001$).

Zgodnie z wynikami badania TIME, IS redukcję natężenia bólu odnotowano po 7. i 14. dniach terapii, zarówno u pacjentów z bólem nowotworowym (5,63 vs 1,98 po 7.; 2,53 po 14. dniach.), jak i z bólem nienowotworowym (8,00 vs 1,00 po 7.; 1,38 po 14. dniach, $p < 0,0001$). IS wyniki odnotowywano również w zakresie: redukcji liczby epizodów silnego bólu przebiegającego w ciągu doby po 14. dniach terapii (2,67 wejściowa liczba epizodów vs 1,47 po 14. dniach terapii, $p < 0,05$) oraz poprawy stanu sprawności definiowanego wg Karnofsky'ego po 14. dniach leczenia dla pacjentów z bólem nienowotworowym ($p < 0,005$). Brak IS różnic w zakresie poprawy stanu po 14. dniach względem wartości wyjściowych obserwowano w przypadku podgrupy osób z bólem nowotworowym.

W badaniu ORTIBER produkt Oramorph stosowano jako terapię wstępną przez 5 dni, następnie tabletki SM SR przez 30 dni jako terapię stałą. Nie raportowano szczegółowych danych dotyczących skuteczności roztworu SM IR. Podano jedynie informację, iż zarówno w subpopulacji pacjentów z bólem nowotworowym, jak i nienowotworowym podczas początkowej terapii SM IR w postaci roztworu obserwowano redukcję nasilenia bólu.

Główne ograniczenie analizy klinicznej stanowi fakt, iż nie zidentyfikowano żadnych badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną interwencję z komparatorami lub badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego we wskazaniach objętych wnioskiem refundacyjnym.

Wyniki analizy klinicznej raportowane w przedstawionych badaniach RCT dotyczą porównania siarczanu morfiny w postaci roztworu doustnego z tabletkami o przedłużonym uwalnianiu u pacjentów z bólem nowotworowym, który nie stanowi komparatora w niniejszej analizie. Ponadto, interwencje oceniane w powyższych badaniach stanowiły różne postacie farmaceutyczne i stężenia doustnego roztworu siarczanu morfiny, a nie bezpośrednio produkt Oramorph. Badania te charakteryzowały się również licznymi ograniczeniami, m.in. niewielką liczebnością (zakres: 7-70) oraz różnicami względem długości okresu leczenia i obserwacji oraz dawkowania.

Nie zidentyfikowano badań porównawczych dotyczących bezpośrednio neuralgii popółpaścowej przewlekłej, wieloobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu I - odruchowej dystrofii współczulnej oraz typu II - kaulgii. Dane dotyczące skuteczności SM w postaci roztworu SR m.in. w leczeniu bólu nienowotworowego raportowano w badaniach jednoramiennych (TIME, ORTIBARN, ORTIBER). Przy czym, populację z bólem nienowotworowym stanowili głównie pacjenci z bólem wynikającym z zapalenia kości i stawów. Należy również zauważyć, iż w publikacjach raportujących wyniki powyższych badań nie podano pełnej charakterystyki pacjentów zakwalifikowanych do leczenia.

Analiza bezpieczeństwa

Podstawowe działania niepożądane raportowane podczas leczenia siarczanem morfiny w postaci roztworu obejmowały najczęściej: nudności, zmęczenie i zaparcia tj. działania niepożądane charakterystyczne dla stosowania leków opioidowych.

W większości uwzględnionych badań RCT (z wyjątkiem badania Ventafridda 1989), raportowano brak IS różnic między SM w postaci roztworu doustnego vs SM w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w zakresie częstości obserwowanych działań niepożądanych.

¹⁹ Wartość odczytana z wykresu przez analityków Agencji

Badania RCT SM roztwór doustny vs SM w postaci tabletek SR – ból nowotworowy

Thirlwell 1989: Średnie oceny nasilenia nudności podczas stosowania tabletek SM SR i roztworu SM IR wynosiły odpowiednio: 0,06 i 0,13 w pierwszej fazie badania oraz 0,07 i 0,17 w drugiej fazie badania. Różnice między grupami nie były IS.

Goughnour 1989/Arkininstall 1989: Nie obserwowano IS różnic między grupami w odniesieniu do liczby pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek działania niepożądane. Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych należały zmęczenie i nudności, bez istotnych różnic pomiędzy grupami. Brak IS różnic raportowano w zakresie wyboru preferencyjnego sposobu leczenia (roztwór SM IR vs tabletki SM SR).

Ventafriidda 1989 (wyniki randomizowanej fazy badania): Częstość występowania działań niepożądanych była mniejsza u pacjentów otrzymujących siarczan morfiny w postaci tabletek SR niż u pacjentów leczonych roztworem siarczanu morfiny SR. IS częściej w grupie SM IR w postaci roztworu obserwowano: swędzenie, suchość w jamie ustnej, senność, nudności, wymioty i zaparcie. Nie odnotowano różnic odnośnie do częstości występowania drżenia i niepokoju pomiędzy obiema grupami.

Panish 1993: Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych podczas stosowania obu postaci siarczanu morfiny należały: zaparcia, zawroty głowy, nudności i wymioty. Różnice nie osiągnęły poziomu IS.

Finn 1993: Nie raportowano różnic IS między ocenianymi grupami w zakresie nasilenia nudności, sedacji, lęku i depresji ocenionych za pomocą skali VAS. Brak IS różnic w zakresie zmian raportowano również dla częstości występowania nudności, wymiotów, liczby wypróżnień, stosowania środków przeczyszczających oraz w ocenie stopnia sprawności w skali Karnofsky'ego.

Walsh 1992: Różnice między grupami nie były istotne statystycznie w zakresie oceny nasilenia lęku, sedacji, depresji oraz nudności ($p \geq 0,15$). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w ocenie występowania nudności/wymiotów, dezorientacji lub zaparć ($p \geq 0,13$).

Deschamps 1992: działania niepożądane były odczuwane przez wszystkich pacjentów podczas obu faz badania, najczęściej raportowana była suchość w jamie ustnej, senność, zmęczenie i pobudzenie. Rodzaj i nasilenie pojawiających się działań niepożądanych były podobne dla obu grup terapeutycznych.

Badania jednoramienne

Badanie MERITO: Do najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych podczas stosowania roztworu SM IR należały: senność (u 24% pacjentów) i zaparcia (u 22% pacjentów). Wszystkie zdarzenia niepożądane cechowały się uśrednionym nasileniem pomiędzy łagodnym i umiarkowanym. Nie odnotowano żadnych niespodziewanych zdarzeń niepożądanych w trakcie terapii. 4 (3%) pacjentów zmarło w trakcie badania, ale żaden ze zgonów nie został uznany za związany z ocenianym lekiem.

Badanie TIME: Obserwowano spadek częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem opioidów w trakcie trwania okresu obserwacji²⁰. Nie odnotowano przypadków przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w trakcie stosowania siarczanu morfiny w postaci roztworu IR.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była *ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Oramorph (20 mg/ml siarczanu morfiny, krople doustne, roztwór) stosowanego w przypadku silnego bólu lub bólu nieustępującego po lekach przeciwbólowych o słabszym działaniu, w przebiegu nowotworów złośliwych, neuralgii popółpaścowej przewlekłej, wielobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu I (oddechowej dystrofii współczulnej) lub wielobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu II (kauzalgi)*.

Wnioskowaną interwencję stanowi stosowanie leku Oramorph (siarczan morfiny), który w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji będzie współfinansowany ze środków publicznych w ramach leków dostępnych w aptece na receptę. Jako komparator wybrano siarczan morfiny w postaci tabletek o standardowym uwalnianiu (Sevredol, komparator podstawowy) i siarczan morfiny w postaci do wstrzyknięć (Morphini sulfas WZF, komparator dodatkowy w grupie pacjentów w wieku od 1. do 6. roku życia).

Analizę przeprowadzono z zastosowaniem analizy minimalizacji kosztów w rocznym horyzoncie czasowym.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie leku Oramorph jest ██████████ w porównaniu z lekiem Sevredol oraz lekiem Morphini sulfas WZF. Koszt inkrementalny stosowania leku Oramorph w miejsce leku Sevredol z perspektywy NFZ oszacowano na poziomie ██████████, natomiast w miejsce leku Morphini Sulfas

²⁰W publikacji Presti 2010, w której raportowano wyniki badania TIME nie przedstawiono porównawczej analizy wyników dotyczących profilu bezpieczeństwa

WZF na poziomie [REDACTED], natomiast koszt inkrementalny stosowania leku Oramorph w miejsce leku Sevredol z perspektywy wspólnej oszacowano na poziomie [REDACTED], natomiast w miejsce leku Morphini Sulfas WZF na poziomie [REDACTED].

Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza wrażliwości wykazała, że [REDACTED]

Jednym z ograniczeń analizy ekonomicznej jest niepewność związana z kwalifikacją leku Oramorph do grupy limitowej. Wnioskodawca wnioskuje o utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, podczas gdy zdaniem analityków Agencji lek Oramorph powinien zostać zakwalifikowany do istniejącej grupy limitowej 149.3 *Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postaci o niemodyfikowanym uwalnianiu* (co szerzej omówiono w rozdz. 3.1.2.3).

Należy zaznaczyć, iż w ramach analizy wrażliwości [REDACTED]

[REDACTED]). Powyższe wskazuje na dużą niepewność związaną z przyjętymi wartościami wejściowymi, dlatego wyniki oszacowań niniejszej analizy należy interpretować z dużą ostrożnością.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy było oszacowanie wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Oramorph (20 mg/ml siarczanu morfiny, krople doustne, roztwór) stosowanego w przypadku 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) lub wielobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu II (kauzalgii).

Analizę wpływu na budżet wnioskodawca przeprowadził w 3-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ oraz pacjenta.

Niemniej, zgodnie z Wytycznymi HTA AOTMiT 2016, *analizę wpływu na budżet należy przeprowadzić z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz – w przypadku współpłacenia – z perspektywy wspólnej płatników: płatnika publicznego i pacjentów.*

W związku z tym, w przedmiotowej AWA oprócz wyników dotyczących perspektywy NFZ, przedstawiono również wyniki dla perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) dodatkowo oszacowane przez analityków Agencji.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy podjęcie pozytywnej decyzji refundacyjnej dla produktu leczniczego Oramorph będzie wiązało się

. W perspektywie wspólnej (NFZ + pacjent) wydatki

W ramach analizy wrażliwości, największy wpływ na wzrost oszacowania obserwowano przy uwzględnieniu przejścia całego rynku leków Sevredol i Morphini sulfas WZF (wszystkie grupy wiekowe), co przełożyło się

Jak wskazano w rozdz. 3.1.2.3. wątpliwości budzi propozycja utworzenia nowej grupy limitowej dla leku Oramorph. W opinii analityków Agencji argumenty wnioskodawcy są niewystarczające do uzasadnienia utworzenia nowej grupy limitowej. Zgodnie z wynikami analizy wrażliwości wariant, w którym Oramorph zostaje umieszczony w istniejącej grupie limitowej z lekiem Sevredol wyznaczającym podstawę limitu powoduje

, natomiast wariant, w którym Oramorph zostaje umieszczony w istniejącej grupie limitowej z lekiem Oramorph wyznaczającym podstawę limitu powoduje

Podstawowym ograniczeniem AWB jest niepewność dotycząca liczebności populacji oraz wykorzystanie arbitralnych założeń dotyczących zmian na rynku sprzedaży morfin.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania leku Oramorph.

Uwagi dodatkowe

Brak.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 36. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
W ramach analizy klinicznej		
<p>2. Przegląd systematyczny badań pierwotnych powinien zawierać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi (§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: (...) Jednocześnie ze względu na fakt, iż zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Sevredol 20 mg nie jest zalecany do stosowania w grupie pacjentów w wieku poniżej 6. roku życia jako komparator w tej subpopulacji wybrano siarczan morfiny w postaci roztworu do wstrzyknięć. Jednak ograniczenie zastosowania morfiny w postaci wstrzyknięć do pacjentów poniżej 6. r.ż. nie zostało szerzej uzasadnione w analizach. Mając na uwadze szeroki zakres wnioskowanego wskazania i duże zróżnicowanie kliniczne pacjentów z analizowanej populacji zwracam się z prośbą o uwzględnienie możliwości stosowania siarczanu morfiny w postaci do wstrzyknięć w populacji całkowitej objętej przedmiotowym wnioskiem. Zmiany powinny zostać uwzględnione w Analizie Klinicznej, Ekonomicznej i Wpływu na Budżet.</p>	TAK/NIE	<p>W odpowiedzi wnioskodawcy powtórzono argumentację przedstawianą w ramach przekazanych analiz.</p> <p>W zakresie AE i AKL przedstawiono wystarczające wyjaśnienia.</p> <p>W przypadku analizy wpływu na budżet przyjęto wzrost wykorzystania wnioskowanej technologii w przypadku jej refundacji wyłącznie kosztem udziałów morfiny w postaci roztworu do wstrzykiwań wśród dzieci poniżej 6 roku życia. Przy czym, w analizie wrażliwości testowano scenariusz zakładający przejście całego rynku sprzedaży morfiny w postaci roztworu do wstrzykiwań.</p>
W ramach analizy wpływu na budżet		
<p>5. AWB nie zawiera wskazania dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy (§ 6 ust 5 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W analizie wpływu na budżet nie wykazano, iż postać farmaceutyczna wnioskowanej terapii w istotny sposób wpływa na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny, w porównaniu z refundowanym komparatorem, w związku z powyższym wnioskowanie o objęcie refundacją leku Oramorph w ramach nowej grupy limitowej jest niezasadne.</p>	TAK/NIE	<p>W odpowiedzi wnioskodawcy podtrzymano stanowisko w sprawie utworzenia nowej grupy limitowej dla produktu Oramorph.</p> <p>Powtórzono argumentację przedstawianą w ramach przekazanych analiz, uzupełniając ją o dodatkowe wyjaśnienia.</p> <p>Przy tym, scenariusze uwzględniające finansowanie ocenianej interwencji w ramach wspólnej, istniejącej grupy limitowej zostały zaprezentowane w analizie wrażliwości.</p>

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Arkininstall 1989 Arkininstall WW, Goughnour BR, White JA, Stewart JH. Control of severe pain with sustained-release morphine tablets v. oral morphine solution. *CMAJ*. 1989 Mar 15;140(6):653-7, 661.
- Collins 1998 Collins SL, Faura CC, Moore RA, McQuay HJ. Peak plasma concentrations after oral morphine: a systematic review. *J Pain Symptom Manage*. 1998 Dec;16(6):388-402
- Delgove 2019 Delgove A, Harper L, Berciaud S, Lalioui A, Angelliaume A, Lefevre Y. Efficacy, pain, and overall patient satisfaction with pediatric upper arm fracture reduction in the emergency department. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2019 May;105(3):513-515.
- Deschamps 1992 Deschamps M, Band PR, Hislop TG i wsp. The evaluation of analgesic effects in cancer patients as exemplified by a double-blind, crossover study of immediate-release versus controlled-release morphine. *J Pain Symptom Manage*. 1992 Oct;7(7):384-92.
- Fanelli 2014 Fanelli A, Ghisi D, Pergolotti B, Martinotti M, Fanelli G, Danelli G. Pilot double-blinded study to assess efficacy and tolerability of morphine sulphate oral solution (Oramorph®) given preoperatively as add-on therapy within a multimodal postoperative pain approach in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Minerva Anestesiol*. 2014 Jan;80(1):66-75.
- Faura 1996 Faura CC, Moore RA, Horga JF, Hand CW, McQuay HJ. Morphine and morphine-6-glucuronide plasma concentrations and effect in cancer pain. *J Pain Symptom Manage*. 1996 Feb;11(2):95-102.
- Finn 1993 Finn JW, Walsh TD, MacDonald N, Bruera E, Krebs LU, Shepard KV. Placebo-blinded study of morphine sulfate sustained-release tablets and immediate-release morphine sulfate solution in outpatients with chronic pain due to advanced cancer. *J Clin Oncol*. 1993 May;11(5):967-72.
- Goughnour 1989 Goughnour BR, Arkininstall WW, Stewart JH. Analgesic response to single and multiple doses of controlled-release morphine tablets and morphine oral solution in cancer patients. *Cancer*. 1989 Jun 1;63(11 Suppl):2294-7.
- Gourlay 1995 Gourlay GK, Plummer JL, Cherry DA. Chronopharmacokinetic variability in plasma morphine concentrations following oral doses of morphine solution. *Pain*. 1995 Jun;61(3):375-381.
- Hanks 1981 Hanks GW, Rose NM, Aherne GW, Pfall EM, Fairfield S, Trueman T. Controlled-release morphine tablets. A double-blind trial in dental surgery patients. *Br J Anaesth*. 1981 Dec;53(12):1259-64.
- Kronborg-White 2020a Kronborg-White S, Andersen CU, Kohberg C, Hilberg O, Bendstrup E. Palliation of chronic breathlessness with morphine in patients with fibrotic interstitial lung disease - a randomised placebo-controlled trial. *Respir Res*. 2020 Jul 23;21(1):195.
- Kronborg-White 2020b <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02622022>
- McCormack 1993 McCormack JP, Warriner CB, Levine M, Glick N. A comparison of regularly dosed oral morphine and on-demand intramuscular morphine in the treatment of postsurgical pain. *Can J Anaesth*. 1993 Sep;40(9):819-24.
- MERITO 2008 De Conno F, Ripamonti C et al. The MERITO Study: a multicentre trial of the analgesic effect and tolerability of normal-release oral morphine during "titration phase" in patient with cancer pain; *Palliative Medicine* 2008; 22:214-221.
- ORTBER 2009 Gatti A, Reale C, Occhioni R et al. Terapia standard con oppiacei nella gestione del dolore cronico. Lo studio ORTIBER. *Clin Drug Invest* 2009; 29 (Suppl. 1):17-23.
- ORTIBARN Gatti A, Reale C, Luzi M, Canneti A, Mediatì RD, Vellucci R, Mammucari M, Sabato AF. Effects of opioid rotation in chronic pain patients: ORTIBARN study. *Clin Drug Investig*. 2010;30 Suppl 2:39-47.
- ORTIBER Lo Presti C, Roscetti A, Muriess D, Mammucari M. Time to pain relief after immediate-release morphine in episodic pain: the TIME study. *Clin Drug Investig*. 2010;30 Suppl 2:49-55.
- Oxberry 2011a Oxberry SG, Torgerson DJ, Bland JM, Clark AL, Cleland JG, Johnson MJ. Short-term opioids for breathlessness in stable chronic heart failure: a randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail*. 2011 Sep;13(9):1006-12.
- Oxberry 2011b <https://www.isrctn.com/ISRCTN85268059>
- Panich 1993 Panich A, Charnvej L. Comparison of morphine slow-release tablet (MST) and morphine sulphate solution (MSS) in the treatment of cancer pain. *J Med Assoc Thai*. 1993 Dec;76(12):672-6.
- Simon 2016 Simon ST, Kloke M, Alt-Epping B, Gärtner J, Hellmich M, Hein R, Piel M, Cornely OA, Nauck F, Voltz R. Efficacy of Fentanyl Buccal Tablet for the Relief of Episodic Breathlessness in Patients With Advanced Cancer: A Multicenter, Open-Label, Randomized, Morphine-Controlled, Crossover, Phase II Trial. *J Pain Symptom Manage*. 2016 Nov;52(5):617-625.
- Thirlwell 1989 Thirlwell MP, Sloan PA, Maroun JA, Boos GJ, Besner JG, Stewart JH, Mount BM. Pharmacokinetics and clinical efficacy of oral morphine solution and controlled-release morphine tablets in cancer patients. *Cancer*. 1989 Jun 1;63(11 Suppl):2275-83.
- Ventafridda 1989 Ventafridda V, Saita L, Barletta L, Sbanotto A, De Conno F. Clinical observations on controlled-release morphine in cancer pain. *J Pain Symptom Manage*. 1989 Sep;4(3):124-9.
- Walsh 1992 Walsh TD, MacDonald N, Bruera E, Shepard KV, Michaud M, Zanes R. A controlled study of sustained-release morphine sulfate tablets in chronic pain from advanced cancer. *Am J Clin Oncol*. 1992 Jun;15(3):268-72.
- Welsh 1983 Welsh J, Stuart JFB, Habeshaw T, Billiaert P, Kaye SB, Calman KC. Prospective cross over double-blind comparison of MST continus 30 mg and morphine sulphate solution cancer patients with pain. *Br-j-cancer*, 1983, 47(4), 568.
- Wiffen 2014 Wiffen PJ, Derry S, Moore RA. Impact of morphine, fentanyl, oxycodone or codeine on patient consciousness, appetite and thirst when used to treat cancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 5. Art. No.: CD011056
- Wiffen 2016 Wiffen PJ, Wee B, Moore RA. Oral morphine for cancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016,

Issue 4. Art. No.: CD003868.

Wilder-Smith 1994 Wilder-Smith CH, Schimke J, Osterwalder B, Senn HJ. Oral tramadol, a mu-opioid agonist and monoamine reuptake-blocker, and morphine for strong cancer-related pain. *Ann Oncol*. 1994 Feb;5(2):141-6.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

CDC 2022 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.

EFIC 2018 Bannett 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.

EFIC 2021 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.

ESMO 2018 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.

NCCN 2019 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.

PTBB 2017 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,

PTBB/PTN/PTMR 2016 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.

WHO 2018 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)

Pozostałe publikacje

ChPL Oramorph Charakterystyka Produktu Leczniczego Oramorph (data ostatniej aktualizacji: 10/2020)

Zin 2014 Zin CS, Chen LC, Knaggs RD. Changes in trends and pattern of strong opioid prescribing in primary care. *Eur J Pain*. 2014;18(9):1343-1351. doi:10.1002/j.1532-2149.2014.496.x

14. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Oramorph (siarczan morfiny) w leczeniu bólu w przebiegu nowotworów złośliwych, neuralgii popółpaścowej przewlekłej, wieloobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kaulalgia, ██████████, Kraków, marzec 2023 / aktualizacja – maj 2023
- Załącznik 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Oramorph (siarczan morfiny) w leczeniu bólu w przebiegu nowotworów złośliwych, neuralgii popółpaścowej przewlekłej, wieloobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kaulalgia, ██████████, Kraków, marzec 2023 / aktualizacja – maj 2023
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna dla leku Oramorph (siarczan morfiny) w leczeniu bólu w przebiegu nowotworów złośliwych, neuralgii popółpaścowej przewlekłej, wieloobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kaulalgia, ██████████, Kraków, marzec 2023 / aktualizacja – maj 2023
- Załącznik 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Oramorph (siarczan morfiny) w leczeniu bólu w przebiegu nowotworów złośliwych, neuralgii popółpaścowej przewlekłej, wieloobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kaulalgia, ██████████, Kraków, marzec 2023 / aktualizacja – maj 2023
- Załącznik 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Oramorph (siarczan morfiny) w leczeniu bólu w przebiegu nowotworów złośliwych, neuralgii popółpaścowej przewlekłej, wieloobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kaulalgia, ██████████, Kraków, marzec 2023 / aktualizacja – maj 2023
- Załącznik 6. Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Oramorph (siarczan morfiny) w leczeniu bólu w przebiegu nowotworów złośliwych, neuralgii popółpaścowej przewlekłej, wieloobjawowego miejscowego zespołu bólowego typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kaulalgia, zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie ws. niespełnienia wymagań minimalnych, Kraków, maj 2023