



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

***Fentanyl* w postaci do stosowania donosowego
we wskazaniu:**

ból przebijający u dzieci z chorobą nowotworową, które w ramach leczenia przewlekłego bólu nowotworowego poddawane są opioidowej terapii podtrzymującej, a u których istnieją udokumentowane przeciwwskazania do stosowania innych krótkotrwale działających opioidów lub stwierdzono nieskuteczność tych leków

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności objęcia refundacją leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Raport nr: OT.4320.26.2020

Data ukończenia: 16 września 2020 r.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APPM	The Association for Paediatric Palliative Medicine
BTP	Break-through cancer pain
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
EAN	(ang. European Article Number) Europejski Kod Towarowy
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health technology assessment</i>)
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
MZ	Ministerstwo zdrowia
NCCN	National comprehensive cancer network
nd	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NRS	(numerical rating scale)
OME	Doustny ekwiwalent morfiny
OS	Przeżycie całkowite
PO	Poziom odpłatności
PTBB	Polskie Towarzystwo Badania Bólu
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RCT	Randomizowane Badania Kliniczne
SD	Odchylenie standardowe
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
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 2019 r., poz. 784 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2019 poz. 1373, z późn. zm.)
VAS	(ang. visual analogue scale) Skala wzrokowo-analogowa
VRS	(ang. verbal rating scale) skala słowna oceniająca ból w sposób opisowy
WHO	World Health Organization
WLF	Wysokość limitu finansowania

Spis treści

1. Podstawowe Informacje o zleceniu	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	6
3. Problem zdrowotny	7
3.1. Przebijający ból towarzyszący chorobom nowotworowym u dzieci	7
3.2. Liczebność populacji wnioskowanej.....	9
4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne	10
4.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	12
5. Opinie ekspertów klinicznych	13
6. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dot. wnioskowanej technologii	14
6.1. Rekomendacje kliniczne dot. ocenianej technologii medycznej	14
6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	17
7. Alternatywne technologie medyczne	18
8. Wskazanie dowodów naukowych	19
8.1. Opis metodyki.....	19
8.2. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu	20
8.3. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa	21
8.3.1. Analiza skuteczności	21
8.3.2. Analiza bezpieczeństwa	21
8.3.3. Komentarz do analizy klinicznej.....	21
8.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	22
9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	25
9.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	25
9.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	26
10. Kluczowe informacje i wnioski	27
11. Źródła.....	29
12. Załączniki.....	30
12.1. Strategie wyszukiwania publikacji	30
12.2. Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań	32

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) 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: nie dotyczy.

1. Podstawowe Informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)

2020-09-09

i znak pisma zlecającego

PLR.4506.40.2020.5.JKB

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

- Produkty lecznicze zawierające substancję czynną **fentanyl w postaci do stosowania donosowego** we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. ból przebijający u dzieci z chorobą nowotworową, które w ramach leczenia przewlekłego bólu nowotworowego poddawane są opioidowej terapii podtrzymującej, a u których istnieją udokumentowane przeciwwskazania do stosowania innych krótkotrwale działających opioidów lub stwierdzono nieskuteczność tych leków

Typ zlecenia:

art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373, z późn. zm.) – realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniana technologia medyczna:

- **fentanyl w postaci do stosowania donosowego**

Zestawienie produktów leczniczych zawierających substancję czynną **fentanyl w postaci do stosowania donosowego**, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20.12.2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych przedstawiono w rozdziale 9.1. *Aktualny stan finansowania ze środków publicznych.*

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

- ból przebijający u dzieci z chorobą nowotworową, które w ramach leczenia przewlekłego bólu nowotworowego poddawane są opioidowej terapii podtrzymującej, a u których istnieją udokumentowane przeciwwskazania do stosowania innych krótkotrwale działających opioidów lub stwierdzono nieskuteczność tych leków

2. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.), w związku z art. 40 ust. 3 ustawy o refundacji oraz art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), pismem z dnia 28.09.2020 r. znak PLR.4506.40.2020.5.JKB (data wpływu do AOTMiT: 09.09.2020 r.) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leków zawierających substancję czynną:

- fentanyl w postaci do stosowania donosowego,

w zakresie wskazania do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennego niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. ból przebijający u dzieci z chorobą nowotworową, które w ramach leczenia przewlekłego bólu nowotworowego poddawane są opioidowej terapii podtrzymującej, a u których istnieją udokumentowane przeciwwskazania do stosowania innych krótkotrwale działających opioidów lub stwierdzono nieskuteczność tych leków.

3. Problem zdrowotny

3.1. Przebijający ból towarzyszący chorobom nowotworowym u dzieci

Definicja

Ból przebijający u chorych na nowotwory (break-through cancer pain, BTP) jest definiowany jako przejściowy wzrost natężenia bólu obserwowany u chorych ze skutecznie leczonym bólem podstawowym, najczęściej przy zastosowaniu analgetyków opioidowych. Ten specyficzny rodzaj bólu cechuje zazwyczaj: znaczne nasilenie (powyżej 5 w skali NRS), krótki czas epizodu (najczęściej ok. 45-60 minut) i szybki (od kilkudziesięciu sekund do kilkudziesięciu minut) najczęściej do 10 minut, wzrost nasilenia bólu.

Do epizodu BTP nie zalicza się: zaostrzenie bólu obserwowane w okresie ustalania skutecznej dawki opioidu w leczeniu bólu podstawowego (miareczkowanie), ból występujący przy nieskutecznym leczeniu bólu podstawowego, w tym ból pojawiający się pod koniec okresu działania analgetyku (ból końca dawki).

W praktyce pojęcie bólu przebijającego uzupełniono o określenie bólu epizodycznego (episodic pain). Jest to pojęcie szersze i obejmuje każdy istotny wzrost natężenia bólu, który może pojawić się nie tylko u chorych spełniających powyższe warunki rozpoznania bólu przebijającego, ale również u chorych z niedostatecznie leczonym bólem podstawowym, niezależnie od stosowania opioidów i u pacjentów, u których nie występuje ból podstawowy. Nie określono jednoznacznie wartości granicznej wzrostu natężenia bólu dla rozpoznania bólu epizodycznego, jednak większość ekspertów skłania się do wartości 2 lub więcej w skali NRS.

Wnioskowane wskazanie nie odnosi się do żadnego kodu ICD-10. Ból przebijający występuje jako objaw towarzyszący u znacznego odsetka chorych na nowotwory (średnio 61%).

Źródło: Szczeklik 2017, PTTB 2017

Klasyfikacja

Nasilenie bólu w praktyce klinicznej ocenia się na podstawie:

- Umiejscowienia i promieniowania bólu
- Charakteru bólu
- Nasilenia bólu (ocena wg. skal)
- Występowanie bólu w czasie
- Towarzyszących objawów
- Przyjmowanych leków i ich wpływu na ból
- Wpływu bólu na aktywność zawodową, społeczną, rodzinną

Do najczęściej stosowanych skal oceny bólu należą:

- skala słowna (VRS, ang. verbal rating scale) – oceniająca ból w sposób opisowy, zawiera szereg kolejno ustawionych cyfr z przypisanymi do nich określeniami stopnia natężenia bólu, wyróżnia się m.in. skalę czterostopniową (0 – brak bólu, 1 – ból lekki, 2 – ból silny, 3 – ból nie do zniesienia) i pięciostopniową (skala Likerta) (bardzo małe nasilenie, małe nasilenie, średnie nasilenie, duże nasilenie, bardzo duże nasilenie);
- skala numeryczna (NRS, ang. numerical rating scale) – oceniająca ból w skali liczbowej od 0 (brak bólu) do 10 (najgorszy ból jaki można sobie wyobrazić). Silnym bólem w przebiegu choroby nowotworowej nazywa się ból o natężeniu >6.
- skala wzrokowo-analogowa (VAS, ang. visual analogue scale) – ma charakter graficzny, pacjent zaznacza stopień natężenia bólu na odcinku 10 cm.

Ból przebijający w chorobie nowotworowej, to ból który jest tymczasowo odczuwany pomimo podstawowej terapii podstawowej opioidami z III stopnia drabiny analgetycznej.

Z punktu widzenia etiologii można wyróżnić następujące rodzaje bólu przebijającego:

1. Spontaniczny (idiopatyczny) – występuje bez uchwytnej przyczyny.
2. Incydentalny – związany z określoną przyczyną:

- Niedobrowolny – niezależny od woli pacjenta, np. związany z ruchami perystaltycznymi jelit, kaszlem.
 - Dobrowolny – zależny od woli pacjenta np. związany ze zmianą pozycji w łóżku, poruszaniem się.
3. Proceduralny – wywołany zabiegami pielęgnacyjnymi (np. zmiana opatrunku), procedurami diagnostycznymi (np. wykonywanie badań obrazowych) i terapeutycznymi (np. stosowanie radioterapii).

Źródło: AWA Palaxia (Nr: AOTM-OT-4330-16.2018), Szczeklik 2017, PTTB 2017

Epidemiologia

Ból o charakterze przebijającym u chorych na nowotwory jest często występującym objawem i istotnym problemem klinicznym, w każdym okresie choroby. Ból ten może być pierwszym objawem choroby, występuje w okresie diagnostycznym, leczenia przeciwnowotworowego i objawowego w zaawansowanym okresie choroby. Występuje również w okresie remisji i u chorych „wyleczonych” z nowotworu jako istotne powikłanie towarzyszące, które wywołane są najczęściej przebytym leczeniem przyczynowym.

Zapadalność na nowotwory u pacjentów w wieku 0-19 lat w 2017 roku zgodnie z danymi KRN wyniosła 1035.

Zgodnie z danymi przedstawionymi w badaniu (van den Beuken-van Everdingen 2007) średnio 53% pacjentów z nowotworem odczuwało dolegliwości bólowe. Natomiast ból przebijający występuje 61% pacjentów bólem nowotworowym.

Źródło: Szczeklik 2017, PTTB 2017, M.H.J. van den Beuken-van Everdingen 2007

Etiologia i patogeneza

Ból u chorego na nowotwór może być spowodowany :

- bezpośrednio przez nowotwór naciekający lub uciskający różne struktury albo przez jego powikłania,
- przez wyniszczenie nowotworowe,
- przez stosowane leczenie onkologiczne,
- choroby współistniejące.

Ból u chorych na nowotwory często wykazuje charakter mieszany, rzadziej występuje jako „czysty” receptorowy (somatyczny, trzewny) lub neuropatyczny zespół bólowy. Jest on najczęściej zjawiskiem złożonym, będącym następstwem współdziałania różnych mechanizmów, m. in. zapalnych, neuropatycznych, niedokrwiennych, często występuje w kilku lokalizacjach, a identyfikacja powyższych czynników jest niezwykle istotna ze względu na implikacje terapeutyczne i możliwości zastosowania skutecznego leczenia.

Źródło: AWA Palaxia (Nr: AOTM-OT-4330-16.2018), Szczeklik 2017, PTTB 2017

Obraz kliniczny

Ból przebijający u chorych na nowotwory jest epizodycznym zdarzeniem charakteryzowanym jako przejściowy wzrost natężenia bólu obserwowany u chorych ze skutecznie leczonym bólem podstawowym, najczęściej przy zastosowaniu analgetyków opioidowych, przebiegającym zazwyczaj ze znacznym natężeniem bólu, krótkim czasem trwania epizodu (najczęściej ok. 45-60 minut) i szybki (od kilkudziesięciu sekund do kilkudziesięciu minut) najczęściej do 10 minut, wzrost nasilenia bólu.

Przyjęto, że liczba epizodów BTP nie powinna przekraczać czterech na dobę. Jeśli jest ich więcej, należy podejrzewać, że niedostateczne jest leczenie bólu podstawowego. Niezależnie od różnic BTP zazwyczaj mają negatywny wpływ na jakość życia. Jest to związane z bezpośrednim cierpieniem i pośrednio – poprzez wpływ na codzienną aktywność.

Źródło: Źródło: AWA Palaxia (Nr: AOTM-OT-4330-16.2018), Szczeklik 2017, PTTB 2017

Leczenie i cele leczenia

Leczenie przeciwbólowe polega na doborze leków analgetycznych oraz jednoczesnego stosowania leczenia uzupełniającego, jeśli jest to zasadne. Leczenie analgetyczne dobierane jest na podstawie nasilenia bólu, określanego za pomocą skal oraz drabiny analgetycznej opracowanej przez WHO. Towarzyszące leczenie uzupełniające na podstawie ustalonego szczegółowo rozpoznania patomechanizmu bólu.

W leczeniu bólów nowotworowych kluczową rolę odgrywają leki opioidowe. Klasyczny podział opioidów na słabe/umiarkowane oraz silne opioidy ma coraz mniejszą użyteczność, ponieważ niskie dawki tzw. silnych opioidów mogą być tak samo bezpieczne jak tzw. słabe opioidy. W przypadkach nasilenia się działań niepożądanych stosuje się tzw. rotację opioidów, czyli dobór innego leku opioidowego dla konkretnego chorego.

Leczenie bólu przebijającego powinno być wpisane w szerszy, kompleksowy plan postępowania z chorymi na nowotwory, który uwzględnia stan kliniczny i preferencje pacjentów. W przypadku bólu idiopatycznego i incydentalnego niedobrowolnego o szybko narastającym nasileniu wskazane jest zastosowanie opioidu o szybkim początku działania (produkty zawierające fentanyl, podawane drogą donosową, podpoliczkową i podjęzykową), które pozwalają na skuteczne i szybkie złagodzenie bólu. Należy dokonać wyboru kierując się charakterystyką bólu przebijającego, oraz właściwościami preparatów.

Stosowane mogą być również opioidy podawane drogą doustną lub podskórną, które wymagają dłuższego czasu reakcji (odpowiednio ok. 20–30 i 10–15 minut) do rozpoczęcia działania przeciwbólowego. Tego rodzaju produkty mogą być bardziej przydatne u chorych z epizodem BTP o powolniejszym wzroście natężenia i dłuższym okresie trwania.

W warunkach oddziały bardzo szybki efekt przeciwbólowy może zapewnić podanie opioidu drogą dożylną (niekiedy analgetyku nieopiodowego). Ta droga podania jest szczególnie przydatna w leczeniu chorych z bólem o bardzo silnym natężeniu.

W przypadku bólu wywołanego przewidywaną aktywnością chorych (ból incydentalny dobrowolny) bądź czynnościami pielęgnacyjnymi, higienicznymi, diagnostycznymi i leczniczymi (ból proceduralny), wystąpieniu tego rodzaju bólu można zapobiec poprzez wcześniejsze podanie analgetyku (najczęściej opiodowego o natychmiastowym uwalnianiu) drogą doustną, podskórną, bądź w warunkach oddziały – dożylną, w dawce dobranej indywidualnie, która wymaga miareczkowania i najczęściej jest równa ok. 10 – 20% dawki dobowej opioidu, stosowanego w leczeniu bólu podstawowego.

Źródło: AWA Palaxia (Nr: AOTM-OT-4330-16.2018), Szczeklik 2017, PTTB 2017

3.2. Liczebność populacji wnioskowanej

Oszacowania populacji docelowej dokonano na podstawie danych z KRN oraz wskaźników epidemiologicznych. Zgodnie z danymi przedstawionymi w badaniu (van den Beuken-van Everdingen 2007) średnio 53% pacjentów z nowotworem odczuwało dolegliwości bólowe. Natomiast ból przebijający występuje 61% pacjentów bólem nowotworowym. Wyniki oszacowania populacji docelowej mogą być przeszacowane ze względu na niepewność dotyczącą danych związanych z zapadalnością na nowotwory. Dostępne dane są dostępne dla populacji 0-19 lat, jest to populacja szersza od populacji wnioskowanej (0-18 lat).

Tabela 1. Oszacowanie liczebności populacji określonej we wniosku

Populacja	Rok		
	2015	2016	2017
Liczba nowych zachorowań na nowotwory u pacjentów w wieku 0-19 lat (C00-D09)	1008	997	1035
Oszacowana liczebność populacji wskazanej we wniosku	326	322	335

Źródło: PTTB 2017, M.H.J. van den Beuken-van Everdingen 2007, KRN 2017

4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne

4.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

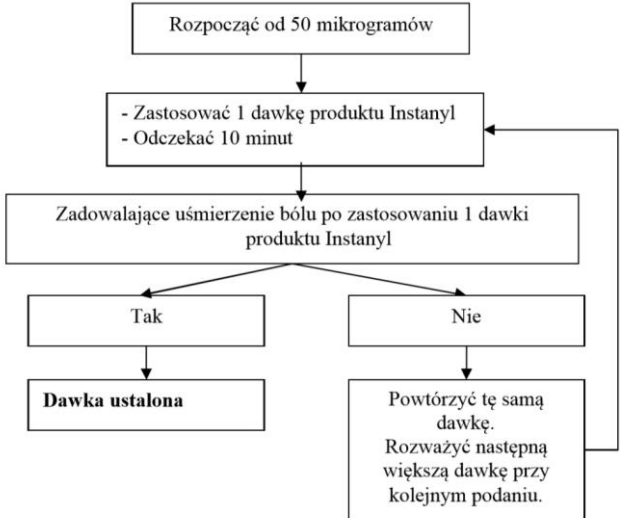
Zgodnie z treścią zlecenia ocenianą interwencją są produkty lecznicze zawierające substancję czynną fentanyl w postaci do stosowania donosowego we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. ból przebijający u dzieci z chorobą nowotworową, które w ramach leczenia przewlekłego bólu nowotworowego poddawane są opioidowej terapii podtrzymującej, a u których istnieją udokumentowane przeciwwskazania do stosowania innych krótkotrwale działających opioidów lub stwierdzono nieskuteczność tych leków. W związku z powyższym analitycy Agencji dokonali przeglądu obecnie dostępnych interwencji z analizowaną substancją czynną, za najbardziej zbliżony uznano Instanyl oraz PecFent u dzieci starszych ze względu na wyższą minimalną dawkę dopuszczoną do obrotu.

Tabela 2. Charakterystyka ocenianej substancji czynnej

Kod ATC; grupa farmakoterapeutyczna	N02AB03; leki przeciwbólowe, opioidy, pochodne fenylopiperydyny - fentanyl
Substancja czynna	fentanyl
Wnioskowane wskazanie	Ból przebijający <u>u dzieci</u> z chorobą nowotworową, które w ramach leczenia przewlekłego bólu nowotworowego poddawane są opioidowej terapii podtrzymującej, a u których istnieją udokumentowane przeciwwskazania do stosowania innych krótkotrwale działających opioidów lub stwierdzono nieskuteczność tych leków.
Droga podania	Podanie donosowe
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Fentanyl jest opioidowym lekiem przeciwbólowym, oddziałującym z receptorem opioidowym μ jako czysty agonista, wykazującym niskie powinowactwo do δ -i κ -receptorów opioidowych. Podstawowym działaniem terapeutycznym jest zniesienie czucia bólu. Wtórnymi działaniami farmakologicznymi są depresja oddechowa, bradykardia, hipotermia, zaparcia, zwężenie źrenic, uzależnienie fizyczne i euforia. Opioidy mogą wpływać na oś podwzgórze-przysadka-nadnercza lub oś podwzgórze-przysadka-gonady. Niektóre zmiany, które można zaobserwować, obejmują zwiększenie stężenia prolaktyny w surowicy oraz zwiększenie stężenia kortyzolu i testosteronu w osoczu. Kliniczne objawy przedmiotowe i podmiotowe mogą wynikać z tych zmian hormonalnych.

Źródło: ChPL Instanyl

Tabela 3. Charakterystyka refundowanego produktu leczniczego zawierającego fentanyl w postaci donosowej o możliwie najniższej dawce substancji czynnej (na podstawie ChPL Instanyl)

Nazwa handlowa, opakowanie, dawka i postać	Instanyl 50 mikrogramów/dawkę, aerozol do nosa, roztwór; dostępne opakowania: <ul style="list-style-type: none"> • 1,8 ml zawierające 0,90 mg fentanylu, zapewnia dostarczenie 10 dawek • 2,9 ml zawierające 1,45 mg fentanylu, zapewnia dostarczenie 20 dawek • 5,0 ml zawierające 2,50 mg fentanylu, zapewnia dostarczenie 40 dawek
Substancja czynna	fentanyl
Zarejestrowane wskazanie	<p>Produkt Instanyl wskazany jest w leczeniu bólu przebijającego u dorosłych, u których stosowane jest leczenie podtrzymujące opioidami w przewlekłym bólu nowotworowym. Ból przebijający jest przejściowym nasileniem bólu, pojawiającym się na tle kontrolowanego w inny sposób bólu przewlekłego.</p> <p>Pacjenci otrzymujący leczenie podtrzymujące opioidami, to pacjenci, którzy przyjmują co najmniej: 60 mg morfiny doustnie na dobę, 25 m krogramów/godz. fentanylu przezskórnie, 30 mg oksykodonu na dobę, 8 mg hydromorfonu doustnie na dobę lub odpowiadającą dawkę innego opioidu przez tydzień lub dłużej</p>
Dawkowanie	<p><u>Do stosowania wyłącznie u dorosłych:</u></p> <p>Dawkowanie produktu należy ustalić indywidualnie dla każdego pacjenta tak, aby podawana dawka zapewniała odpowiednią kontrolę bólu, przy tolerowanym poziomie działań niepożądanych.</p> <p>Należy uważnie obserwować pacjentów podczas ustalania dawkowania.</p> <p>Zwiększenie dawki wymaga kontaktu z lekarzem prowadzącym.</p> <p>Schemat ustalania dawki:</p>  <pre> graph TD A[Rozpocząć od 50 mikrogramów] --> B[- Zastosować 1 dawkę produktu Instanyl - Odczekać 10 minut] B --> C{Zadawalające uśmierzanie bólu po zastosowaniu 1 dawki produktu Instanyl} C -- Tak --> D[Dawka ustalona] C -- Nie --> E[Powtórzyć tę samą dawkę. Rozważyć następną większą dawkę przy kolejnym podaniu.] E --> B </pre>
Przeciwwskazania	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p> <p>Stosowanie u pacjentów, którzy nie otrzymują leczenia podtrzymującego opioidami, ze względu na podwyższone ryzyko depresji oddechowej.</p> <p>Leczenie ostrego bólu innego niż ból przebijający, stosowanie produktów leczniczych zawierających oksybat sodu.</p> <p>Ciężka depresja oddechowa lub ciężka obturacyjna choroba płuc.</p> <p>Wcześniejsza radioterapia twarzy.</p> <p>Powtarzające się przypadki krwawienia z nosa</p>
Dopuszczenie do obrotu	20.07.2009 r.
Podmiot odpowiedzialny	Takeda Pharma A/S; Dybendal Alle 10; DK-2630 Taastrup, Dania

Źródło: ChPL Instanyl

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną fentanyl jak dotąd nie były oceniane przez Agencję.

5. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac nad niniejszym opracowaniem nie wystąpiono o opinie ekspertów klinicznych.

6. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dot. wnioskowanej technologii

6.1. Rekomendacje kliniczne dot. ocenianej technologii medycznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Badania Bólu <https://ptbb.pl/>
- Strona Ministerstwa Zdrowia <https://www.gov.pl/web/zdrowie>
- Polskie Towarzystwo Medycyny Paliatywnej <http://www.medycynapaliatywna.org/>
- Polskie Towarzystwo Onkologicznego <https://pto.med.pl/>
- NICE <https://www.nice.org.uk/>
- The Association of Paediatric Palliative Medicine <https://www.appm.org.uk/>
- CDC <https://www.cdc.gov/>
- Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net/>)
- European Society For Medical Oncology <https://www.esmo.org/>
- HAS <https://www.has-sante.fr/>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 10.09.2020 r. Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej. Wykorzystano słowa kluczowe: cancer pain management, breakthrough pain management, children fentanyl admission.

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji dotyczących postępowania w ostrym lub przebijającym bólu u dzieci z zastosowaniem substancji czynnej fentanyli: polskie PTBB z 2017 r. oraz wytyczne Ministerstwa Zdrowia z 2019 r., brytyjskie NICE 2016 oraz APPM 2020, francuskie HAS 2000, jak również amerykańskie CDC 2016. Część wytycznych nie odnosi się bezpośrednio do fentanyli (leki opioidowe) jako możliwości terapeutycznej lub nie zaleca zastosowania tej substancji czynnej we wnioskowanej populacji. Zastosowanie fentanyli u dzieci jeżeli jest opisywane to ma miejsce w wyjątkowych sytuacjach klinicznych lub w dawkach stosowanych do uśmierzania bólu urazowego. Wytyczne wskazują na istotny proces miareczkowania jako rekomendowanego sposobu określania skutecznej dawki wywołującej efekt przeciwbólowy. W populacji pediatrycznej dawki określa się w odniesieniu do masy ciała, za wartość referencyjną uznaje się 1-2 µg/kg m.c. (APPM 2020), z możliwością zwiększenia dawki w kolejnych epizodach bólu przebijającego. W rekomendacjach podkreślony jest fakt ograniczonych dowodów oraz możliwości potencjalnego negatywnego wpływu na dzieci i młodzież w postaci kształtowania się uzależnienia od substancji psychoaktywnych.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych klinicznych dot. analizowanych wskazań

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>Polskie Towarzystwo Badania Bólu 2017 (Polska) <i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p>	<p>Fentanyl w preparatach przezśluzówkowych w leczeniu bólów przebijających:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Opioidy podawane drogą doustną w preparacie o natychmiastowym uwalnianiu są traktowane jako lek pierwszego wyboru w leczeniu bólu przebijającego i jego zastosowanie powinno poprzedzać użycie fentanyli przezśluzówkowego • Podstawową zasadę właściwego stosowania przezśluzówkowych preparatów fentanyli stanowi podawanie leku chorym, którzy wykazują tolerancję na opioidy (dawka dobową morfiny podawana drogą doustną 60 mg lub równoważna dawka morfiny podanej inną drogą bądź równoważna dawka innego opioidu, stosowane przynajmniej przez okres 7 dni).

<p>Polskie Towarzystwo Badania Bólu 2017 (Polska) Konflikt interesów: brak informacji</p>	<ul style="list-style-type: none"> Najważniejszą zasadą leczenia preparatami fentanylu podawanymi drogą przezśluzówkową o szybkim początku działania przeciwbólowego jest konieczność miareczkowania od najniższej dostępnej dawki danego preparatu do uzyskania skutecznego efektu przeciwbólowego, przy akceptowalnych działaniach niepożądanych. Zasada ta dotyczy również chorych, którzy wcześniej otrzymywali skutecznie łagodzącą ból przebijającą dawkę krótko działającego opioidu (np. morfiny czy oksykodonu), który zamieniany jest na preparat fentanylu o szybkim początku działania przeciwbólowego. Podobna zasada obowiązuje przy zmianie preparatu fentanylu (np. podawanego drogą donosową aerozolu wodnego na produkt z pektyną bądź odwrotnie) i drogi podania leku (np. z podpoliczkowej na donosową, podjęzykową lub odwrotnie). Miareczkowanie od najniższej dostępnej dawki danego produktu fentanylu jest również zalecane w przypadku istotnych zmian w zakresie leczenia bólu podstawowego (zmiana dawki, drogi podania i rotacja opioidu). Przy braku efektu przeciwbólowego pierwszej dawki fentanylu należy przestrzegać zalecane w charakterystyce produktu leczniczego danego preparatu odstępy czasowe przed podaniem kolejnej dawki leku bądź zastosować inne leczenie bólu przebijającego, w celu zapewnienia chorym skutecznej analgezji. Wybór preparatu powinien być zależny od sytuacji klinicznej, preferencji chorego i dostosowania profilu farmakokinetycznego do charakterystyki bólu przebijającego: <ul style="list-style-type: none"> W przypadku bólu o bardzo szybkim wzroście natężenia i krótkim czasie trwania: wskazane preparaty fentanylu podawane drogą donosową. Szybki wzrost i dłuższy czas epizodu bólu: wskazane preparaty fentanylu podawane drogą podpoliczkową lub podjęzykową. Powolny wzrost natężenia i długi czas trwania epizodu bólu: wskazane opioidy o natychmiastowym uwalnianiu podawane drogą doustną. <p>W rekomendacji nie uwzględniono informacji na temat stosowania fentanylu w populacji określonej we wniosku, to jest u osób poniżej 18 r.ż.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano.</i></p>
<p>MZ 2019 (Polska) Konflikt interesów: Brak informacji</p>	<p>„Dobre praktyki leczenia bólu u dzieci w specjalistycznych zespołach ratownictwa medycznego i lotniczych zespołach ratownictwa medycznego.”</p> <ul style="list-style-type: none"> W bólu o etiologii nieurazowej fentanyl jest zalecany u dzieci powyżej 12 lat w dawce 1-3 µg/kg m.c. dożylnie lub doustnie. W bólu o etiologii urazowej (urazy, oparzenia) bez ograniczeń wiekowych (0-18) w dawce 1-3 µg/kg m.c. dożylnie lub doustnie. <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano.</i></p>
<p>NICE 2016 (Anglia i Walia) Konflikt interesów: Brak informacji</p>	<p>Opieka paliatywna u niemowląt, dzieci i młodzieży z chorobami ograniczającymi długość życia. Należy rozważyć zastosowanie stopniowego podejścia do analgezji u dzieci i młodzieży, w oparciu o nasilenie bólu i uporczywość:</p> <p>W przypadku łagodnego bólu należy rozważyć zastosowanie paracetamolu lub ibuprofenu kolejno, a następnie w razie potrzeby w połączeniu</p> <p>W przypadku bólu o nasileniu od umiarkowanego do silnego, rozważ jedną z następujących opcji:</p> <ul style="list-style-type: none"> paracetamol lub buprofen kolejno, a następnie w razie potrzeby w połączeniu lub doustne opioidy w małych dawkach (np. Morfina) lub opioidy przezśluzówkowe lub opioidy podskórne lub opioidy we wlewie dożylnym (jeśli założony jest centralny cewnik dożylny). <p>Przy użyciu opioidów, kluczowe znaczenie ma miareczkowanie dawkowania, w celu odnalezienia najmniejszej efektywnej dawki, w celu uniknięcia działań niepożądanych. Zaleca się określenie dawki zapewniającej analgezję w bólu podstawowym oraz określenie dawek dodatkowych w bólu przebijającym.</p> <p>Obliczanie dawek u dzieci powinno opierać się raczej na masie ciała niż wieku pacjenta.</p> <p>Opioidy są skuteczne jako podstawowe środki przeciwbólowe dla dzieci i młodych ludzi, którzy są pod opieką schyłkową. Nie znaleziono jednak żadnych dowodów na to, jak zapewnić bezpieczną i skuteczną terapię bólu przebijającego (szczególnie w warunkach domowych). Potencjalnie naraża to dzieci i młodzież korzystającą z opieki paliatywnej (w warunkach domowych) na nieleczony ból przebijający lub poważne skutki uboczne.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano.</i></p>

<p>The Association of Paediatric Palliative Medicine 2020 (Anglia) Konflikt interesów: Brak informacji</p>	<p>Master Formulary 5th edition Donosowo (dawki początkowe dla pacjentów wcześniej nieleczonych opioidami i ostrego bólu)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Noworodki - Dzieci w wieku <2 lat: 1 µg/kg w pojedynczej dawce • Dzieci w wieku od 2 do 18 lat: 1-2 µg/kg w pojedynczej dawce, z początkową maksymalną pojedynczą dawką 50 µg <p>Droga donosowa wykazuje szybsze i krótsze działanie niż droga podopoliczkową. Farmakokinetyka fentanylu podawanego donosowo jest korzystna, ale nie zawsze jest praktyczna i/lub dobrze tolerowana u dzieci. Droga donosowa jest również stosowana w leczeniu niewydolności oddechowej w pediatrycznej opiece paliatywnej. Roztwór do wstrzykiwań można podawać donosowo w przypadku dawek mniejszych niż 50 µg, co jest najniższą dostępną mocą aerozolu do nosa.</p> <p>Roztwór do iniekcji można podawać kroplami drogą donosową (może być nieprzyjemny) lub przy użyciu rozpylacza.</p> <p>W ciągłej infuzji dożyłnej/podskórnej</p> <ul style="list-style-type: none"> • Noworodek lub niemowlę: 0,15-0,5 µg/kg/godzinę • Dziecko: 0,25-1 µg/kg/godzinę <p>We wstrzyknięciu dożylnym/podskórnym (mniejsze dawki są wymagane u niewentylowanych noworodków i pacjentów wcześniej nieleczonych opioidami)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Noworodek lub niemowlę: <ul style="list-style-type: none"> Niewentylowane: 0,15-0,25 µg/kg na dawkę powoli przez 3-5 minut; powtarzane 30-60 minut Wentylowane: 0,25-0,5 µg/kg na dawkę powoli przez 3-5 minut; powtarzane co 30-60 minut • Dziecko powyżej 1 roku: 0,25–0,5 µg/kg na dawkę, powoli przez 3-5 minut, powtarzane co 30-60 minut. <p>Uwagi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Iniekcje są niezatwierdzone do stosowania u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Pasty ki do ssania i aerozole do nosa nie są dopuszczone do stosowania u dzieci. • W neonatologii nie ma niższej CorGA, ponieważ fentanyl jest stosowany do intubacji dotchawiczej we wszystkich ciężkich. • Może być bezpiecznie stosowany w przypadku słabej, pogarszającej się lub braku czynności nerek. • Należy unikać stosowania fentanylu lub zmniejszać dawkę w przypadku zaburzeń czynności wątroby. • Syntetyczny opioid, bardzo różniący się budową od morfiny, idealny do zamiany opioidów. • W nowszych badaniach nie potwierdzono dowodów na to, że powoduje ona mniejsze zaparcia niż morfina. • Rozważ zmniejszenie dawki początkowej u otyłych dzieci - aby zastosować idealną masę ciała zamiast rzeczywistej masy ciała. • Produktów zawierających fentanyl do leczenia bólu przebijającego nie można stosować zamiennie. W przypadku zamiany pacjentów na inny produkt zawierający fentanyl konieczne jest nowe dostosowanie dawki. • W przypadku bólu przebijającego efekt fentanylu jest specyficzny: należy rozpocząć od znacznie niższych dawek niż odpowiedni k doustnej morfiny. Zawsze zaczynaj od niższych dawek, a następnie zwiększaj. <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano.</i></p>
<p>CDC 2016 (USA) Konflikt interesów: Brak informacji</p>	<p>Zalecenia dotyczące przepisywania opioidów na receptę w leczeniu bólu przewlekłego</p> <p>Zalecenia nie wskazują na możliwość stosowania opioidowych leków przeciwbólowych u dzieci i młodzieży w wieku <18 lat.</p> <p>Dostępne dowody dotyczące korzyści i ryzyka wynikających z długoterminowej terapii opioidami u dzieci i młodzieży są ograniczone, a niewiele leków opioidowych zawiera informacje na etykiecie dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności u dzieci.</p> <p>Badania obserwacyjne wskazują na znaczny wzrost liczby recept opioidowych dla populacji pediatrycznych w latach 2001-2010, a duża część nastolatków ma powszechnie przepisywane opioidowe leki przeciwbólowe w takich stanach, jak bóle głowy i urazy sportowe (np. w jednym badaniu 50% nastolatków zgłaszających z bólem głowy otrzymała receptę na opioidowy lek przeciwbólowy). Nastolatki, które nadużywają opioidowych leków przeciwbólowych, często wykorzystują do tego własne, wcześniej przepisane leki, przy czym szacuje się, że 20% nastolatków przyjmujących obecnie przepisywane leki opioidowe zgłasza ich celowe stosowanie w celu uzyskania odurzenia lub nasilenia działania innych używek.</p> <p>Stosowanie przepisanych opioidowych leków przeciwbólowych przed ukończeniem szkoły średniej wiąże się z 33% wzrostem ryzyka późniejszego nadużywania opioidów. Nadużywanie opioidowych leków przeciwbólowych w okresie dojrzewania silnie przewiduje późniejsze rozpoczęcie używania heroiny. W związku z tym ryzyko stosowania leków opioidowych w populacji pediatrycznej budzi duże obawy. Dodatkowe badania kliniczne i obserwacyjne są potrzebne i zachęca się do opracowania przyszłych wytycznych dla tej krytycznej populacji.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano.</i></p>

HAS 2000 <i>Konflikt interesów: Brak informacji</i>	Ocena i wytyczne postępowania w ostrym bólu dzieci leczonych w warunkach ambulatoryjnych pomiędzy 1 miesiącem a 15 rokiem życia W leczeniu silnego bólu wytyczne zalecają podawanie fentanylu dożylnie już od 1 dnia życia. Lek został określony jako przepisywany przez lekarzy szpitalnych i wydawane wyłącznie przez apteki szpitalne. <i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano.</i>
---	---

6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających fentanyl w postaci do podania donosowego we wskazaniu ból przebijający u dzieci z chorobą nowotworową, które w ramach leczenia przewlekłego bólu nowotworowego poddawane są opioidowej terapii podtrzymującej, a u których istnieją udokumentowane przeciwwskazania do stosowania innych krótkotrwale działających opioidów lub stwierdzono nieskuteczność tych leków przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>, <http://www.dh.gov.uk/en/index.htm>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.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>, <http://www.pbs.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w dniu 15.09.2020 r. nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania fentanylu w postaci donosowej w ocenianym wskazaniu.

7. Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem MZ z dnia 24 sierpnia 2020 r. we wnioskowanym wskazaniu jakim jest leczenie bólu przebijającego u dzieci z chorobą nowotworową, które w ramach leczenia przewlekłego bólu nowotworowego poddawane są opioidowej terapii podtrzymującej, a u których istnieją udokumentowane przeciwwskazania do stosowania innych krótkotrwale działających opioidów lub stwierdzono nieskuteczność tych leków obecnie nie ma refundowanych żadnych substancji czynnych.

8. Wskazanie dowodów naukowych

8.1. Opis metodyki

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie w bazach medycznych: Medline via Pubmed, Embase via Ovid oraz Cochrane Library w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów do stosowania donosowego zawierających fentanyl w leczeniu bólu przebijającego u dzieci z chorobą nowotworową, które w ramach leczenia przewlekłego bólu nowotworowego poddawane są opioidowej terapii podtrzymującej, a u których istnieją udokumentowane przeciwwskazania do stosowania innych krótkotrwale działających opioidów lub stwierdzono nieskuteczność tych leków. Wyszukiwanie przeprowadzono 9 września 2020 roku. Zastosowane w bazach strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 12.1 raportu.

Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy.

Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy

Element PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	populacja pediatryczna z bólem przebijającym towarzyszącym chorobom nowotworowym	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	fentanyl podawany donosowo	interwencja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Komparator	nie ograniczono	-
Punkty końcowe	punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa	doniesienia dotyczące mechanizmów choroby oraz mechanizmów leczenia, farmakokinetyki i farmakodynamiki
Typ badań	badania pierwotne: <ul style="list-style-type: none"> • randomizowane badania kliniczne Badania wtórne: <ul style="list-style-type: none"> • przeglądy systematyczne/ metaanalizy w przypadku, gdy nie odnaleziono przeglądów systematycznych lub badań RCT włączano następujące typy badań: <ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne kontrolowane, nierandomizowane, • badania kliniczne jednoramienne, • badanie obserwacyjne z grupą kontrolną, • serie przypadków i opisy przypadków. 	badania na zwierzętach, badania linii komórkowych, opisy przypadków, analizy ekonomiczne, badania kliniczne I i II fazy artykuły poglądowe, przeglądy niesystematyczne opublikowane jako artykuły
Inne	publikacje pełnotekstowe w języku angielskim lub polskim	publikacje w postaci abstraktu lub doniesień konferencyjnych publikacje w języku innym niż polski lub angielski

8.2. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 1 badanie pierwotne Coombes 2017 oraz przegląd systematyczny Cochrane Wiffen 2017.

Przegląd systematyczny biblioteki Cochrane autorstwa Wiffen 2017 dotyczy oceny skuteczności działania przeciwbólowego i występowania działań niepożądanych opioidów stosowanych w leczeniu bólu związanego z procesem nowotworowym u dzieci i młodzieży w wieku od urodzenia do 17 lat w każdych możliwych opcjach terapeutycznych. W wyniku wyszukiwania prac opublikowanych po wspomnianym przeglądzie odnaleziono także publikację, będącą opisem badania retrospektywnego Coombes 2017, w którym oceniano skuteczność fentanylu o szybkim czasie reakcji wraz ze stosowaną podstawową terapią przeciwbólową opartą o doustne preparaty morfiny w leczeniu bólu przebiegającego związanego z chorobą nowotworową u dzieci.

Nie odnaleziono innych badań mających na celu ocenę skuteczności analizowanej interwencji we wnioskowanej populacji. Wskazane wyżej badania obejmowały jedynie część populacji docelowej.

Tabela 6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Wiffen 2017</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> The National Institute for Health Research (NIHR)</p>	<p><u>Typ:</u> Przegląd systematyczny</p> <p><u>Bazy danych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (poprzez Cochrane Library) przeszukano 22/02/2017; • MEDLINE (poprzez Ovid) 1946 do 2 lutego 2017 r.; • Embase (poprzez Ovid) 1974 do 21.02.2017. <p><u>Typ badań włączonych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Randomizowane, kontrolowane badania kliniczne <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • jakiegokolwiek lek opioidowy (sam lub w połączeniu) w celu złagodzenia bólu nowotworowego, w dowolnej dawce, w porównaniu z placebo lub aktywnym komparatorem 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • niemowlęta, dzieci i młodzież w wieku od urodzenia do 17 lat, które mają (jeden lub więcej) nowotwór i doświadczają bólu związanego z chorobą. • badania obejmujące uczestników z więcej niż jednym typem bólu nowotworowego. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • badania dotyczące bólu związanego z interwencjami chirurgicznymi, krótkotrwałego bólu związanego z infekcją, krótkotrwałego bólu po urazie lub złamaniu, funkcjonalnego bólu brzucha, bólu o ostrym przebiegu, bólu oparzeniowego i bólów mięśniowo-szkieletowych, bólu głowy i migreny, ostrego bólu przy anemii sierpowatej, zapaleniu błon śluzowych lub innych oraz inny przewlekły ból niezwiązany z rakiem 	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zgłaszane przez uczestników złagodzenie bólu o 30% lub więcej; • Zgłaszane przez uczestników złagodzenie bólu o 50% lub więcej; • Znaczna poprawa w skali PGIC <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ogólne wrażenie opiekuna; • wymóg ratunkowej analgezji; • długość i jakość snu; • akceptowalność leczenia; • funkcjonalność fizyczna określona przez walidowane skale; • jakość życia określona przez walidowane skale; • zdarzenia niepożądane; • wycofanie z powodu zdarzeń niepożądanych; • każde poważne zdarzenie niepożądane
<p>Coombes 2017</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> autorzy deklarują brak wsparcia finansowego</p>	<p><u>Typ:</u> Retrospektywne, jednoramienne</p> <p><u>Hipoteza badawcza:</u> brak danych</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> nie precyzowano</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • fentanyl o szybkim początku działania w leczeniu bólu nowotworowego o przebiegającym charakterze 	<p><u>26 pacjentów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • dzieci w wieku poniżej 18 lat • pod opieką pediatrycznego zespołu objawowego i opieki paliatywnej • przepisany na receptę fentanyl o szybkim początku działania w leczeniu przebiegającego bólu nowotworowego <p><u>Pacjenci włączeni:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • guzy łitte 22 (84,6%) • białaczki/chłoniaki 3 (11,5%) • nowotwory ośrodkowego układu nerwowego 1 (3,8%) 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • korelacja pomiędzy dawką fentanylu o szybkim początku działania wywołującą efekt kliniczny a doustnym, przeciwbólowym równoważnikiem morfiny <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • korelacja między skuteczną dawką fentanylu o szybkim początku a wiekiem i masą ciała • zgłaszane skutki uboczne

Skróty: NIHR – The National Institute for Health Research, PGIC - Patient Global Impression of Change scale

8.3. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

8.3.1. Analiza skuteczności

Badanie Wiffen 2017

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego literatury (data ostatniego wyszukiwania: 22 lutego 2017) nie znaleziono żadnych publikacji z badań pierwotnych spełniających zakładane kryteria włączenia. Nie zidentyfikowano również protokołów z trwających badań klinicznych. W związku z powyższym autorzy nie oceniali skuteczności ani niekorzystnych skutków opioidów w leczeniu bólu związanego z rakiem u dzieci i młodzieży. Jakość danych naukowych została oceniona jako bardzo niska, z powodu braku dostępnych danych. Nie można było przeprowadzić żadnych analiz.

Badanie Coombes 2017

Badanie retrospektywne, w którym poddano analizie 26 dzieci w wieku 13,0 lat (SD: 3,5; zakres: 5–17), 20 chłopców i 6 dziewczynek, przyjmujących fentanyl o szybkim początku działania w różnych formach podania i dawce. Najczęściej raportowano zastosowanie fentanylu w postaci plastra [17 pacjentów (57,7%), w dawkach między 200 a 1200 µg], pacjenci przyjmowali również fentanyl w postaci tabletek podjęzykowych [11 (38,5%), w dawkach między 100 a 1200 µg]. Forma fentanylu w postaci aerozolu donosowego stosowana była przez jedną pacjentkę w wieku 6 lat. W badaniu nie przeprowadzono zakładanej przez autorów analizy w podgrupie uwzględniającej donosową drogę podania substancji czynnej, przedstawiono natomiast wyniki zbiorcze.

W odniesieniu do wytycznych, przezbłonowe lub podjęzykowe podanie fentanylu jest dostępne u pacjentów przyjmujących co najmniej 60mg/dobę doustnej morfiny lub ekwiwalentu. Średnie wartości doustnego ekwiwalentu morfiny (OME), przeliczonego na kilogram masy ciała na dzień, podstawowego leku przeciwbólowego przyjmowanego przez dzieci otrzymujące każdy rodzaj fentanylu o szybkim początku działania przedstawiały się następująco: u stosujących plastry 18,5 mg/kg/dzień, u przyjmujących tabletki podjęzykowe 16,2 mg/kg/dzień oraz 3,5 mg/kg/dzień u pacjentki przyjmującej formę aerozolu donosowego. Podstawowymi lekami przeciwbólowymi stosowanymi przez uczestników badania były: morfina (25%), diamorfina (9%), oksykodon (7%) i metadon (9%).

Nie stwierdzono istotnych korelacji między dawką fentanylu o szybkim początku a masą ciała (kg), policzkową/podjęzykową dawką fentanylu. Nie stwierdzono korelacji między OME/kg/dobę a skuteczną dawką fentanylu o szybkim początku działania.

Trzech pacjentów (12%) zgłosiło, że przepisane im środki przeciwbólowe z fentanylem o szybkim początku działania nie zadziałały.

8.3.2. Analiza bezpieczeństwa

Badanie Coombes 2017

Zdarzenia niepożądane

Działania niepożądane zostały przedstawione jako wyniki zbiorcze dla całej grupy pacjentów przyjmujących wszystkie formy fentanylu o szybkim początku działania. Wśród działań niepożądanych najczęściej były raportowane senność [2 przypadki (8%)] i nudności [2 przypadki (8%)], odnotowano również po jednym przypadku dla wymiotów, suchości ust, zaburzeń odczuwania smaku. Nie zgłoszono żadnych poważnych działań niepożądanych ani incydentów związanych ze stosowaniem fentanylu o szybkim początku

8.3.3. Komentarz do analizy klinicznej

Autorzy przeglądu Cochrane – Wiffen 2017 nie zidentyfikowali żadnych badań z randomizacją (RCT), które potwierdzałyby lub odrzucały hipotezę o skutecznym stosowaniu opioidów w leczeniu bólu nowotworowego u dzieci i młodzieży, w podsumowaniu raportu przedstawili własne wnioski. Zdaniem autorów rozczarowujący jest fakt braku badań w tym wskazaniu, przede wszystkim z uwagi na to, że dzieci i młodzież mają szczególne potrzeby w zakresie terapii przeciwbólowej. Ekstrapolacja danych pochodzących z badań przeprowadzonych w populacji dorosłych może być możliwa, ale może negatywnie wpływać na ocenę wyników skuteczności i bezpieczeństwa. Pomimo braku dowodów opioidy są w praktyce przepisywane dzieciom

i młodzieży, gdy jest to konieczne z medycznego punktu widzenia, w oparciu o wytyczne dla dorosłych, gdy dostrzegane są potencjalne korzyści w poprawie opieki nad dzieckiem. Przegląd Cochrane na temat opioidów w leczeniu bólu nowotworowego u dorosłych (Wiffen 2017c) pokazuje, że opioidy są w stanie zapewnić ulgę w bólu nawet u 90% osób, które doświadczają epizodów przebijającego bólu związanego z rakiem. Należy zwrócić również uwagę na typowe działania niepożądane dla opioidów. Dzieci i młodzież doświadczające bólu nowotworowego wymagają odpowiedniego leczenia, jednak ilość i jakość danych naukowych dotyczących stosowania opioidów w leczeniu bólu nowotworowego jest niewielka. Oznacza to, że obecnie leczenie opiera się na doświadczeniu klinicznym i opiniach ekspertów. Nie można dokonać oceny zdarzeń niepożądanych.

Warto podkreślić, że badanie Wiffen 2017 obejmowało pacjentów stanowiących część z populacji określonej w zleceniu MZ – dzieci stosujący donosowe preparaty fentanylu.

W ramach analizy skuteczności przedstawiono również wyniki retrospektywnego, jednoramiennego badania Coombes 2017. Podstawowym ograniczeniem badania, jest jego typ - była to retrospektywna analiza przypadków z jednego ośrodka, wielkość próby jest niewielka. Ponadto włączeni uczestnicy przyjmowali różne formy – drogi podania fentanylu o szybkim początku działania, w związku z czym wyniki dla tych preparatów nie są porównywalne. Badani otrzymywali również różne opioidowe leki przeciwbólowe, których dawki przeliczono na doustne ekwiwalenty morfiny, jednak konwersje między produktami są jedynie przybliżeniem i różnią się między poszczególnymi osobami. W publikacji nie zamieszczono wszystkich wyników statystycznych, publikacja nie posiada również odnośników do materiałów dodatkowych zawierających szczegółowe wyniki lub dane surowe. Wyniki badania nie odnoszą się do skuteczności fentanylu w łagodzeniu bólu, nie odnoszą się również bezpośrednio do postaci donosowej fentanylu, według autorów nie jest to preferowana forma podawania tej substancji czynnej. Zgodnie z wnioskami autorów terapię przeciwbólową z wykorzystaniem opioidów u dzieci należy rozpoczynać od najniższej dostępnej dawki wybranego preparatu, dawkę tę należy dostosowywać w zależności od odpowiedzi na leczenie.

Analitycy Agencji odnaleźli również pracę przeglądową Triarico 2019, która nie została włączona do głównej części analizy ze względu na fakt, że nie zamieszczono w publikacji danych dotyczących metodologii wyszukiwania oraz baz danych, z których skorzystano. Podstawowym celem przeglądu była analiza aspektów klinicznych dotyczących opioidów donosowych stosowanych u dzieci z bólem przebijającym towarzyszącym chorobom nowotworowym, wraz z opisem czynników anatomicznych, fizjologicznych, związanych z lekiem oraz wyrobami medycznymi, które mogą zwiększać lub zmniejszać wchłanianie i biodostępność podawanego leku. Autorzy pracy wskazują, że donosowa forma podania fentanylu jest zatwierdzona do leczenia przebijającego bólu nowotworowego u dorosłych, ale jest również powszechnie stosowaną w pediatrycznych izbach przyjęć. W takich sytuacjach fentanyl jest pobierany do strzykawki i podawany donosowo przy użyciu nebulizatora, jego środka przeciwbólowego, profil farmakokinetyczny wydaje się podobny w porównaniu z drogą dożylną. Biodostępność fentanylu w podaniu donosowym szacuje się na około 70–80%. Ponadto autorzy powołują się na przegląd systematyczny Cochrane z 2014 r. dotyczący donosowego podania fentanylu poprzez atomizer, w którym wykazano, że może być skutecznym środkiem przeciwbólowym w leczeniu pacjentów z ostrym, umiarkowanym i silnym bólem, z minimalnym narażeniem dla dzieci. W badaniu wykazano, że fentanyl w postaci donosowej zapewnia porównywalną kontrolę bólu w porównaniu do postaci dożylnej i do doustnej morfiny lub ketaminy, z korzystniejszym profilem działań niepożądanych. Autorzy podkreślają fakt, że obecnie jest brak pediatrycznych randomizowanych kontrolowanych prób klinicznych dla fentanylu w postaci donosowej, jak również wskazują możliwość jego zastosowania w leczeniu bólu przebijającego u dzieci z chorobami nowotworowymi.

8.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W celu przedstawienia informacji o bezpieczeństwie stosowania fentanylu w postaci donosowej w leczeniu bólu przebijającego towarzyszącego chorobom nowotworowym u dzieci odszukano preparaty zawierające ocenianą substancję podawaną we wnioskowanej drodze, w zbliżonym wskazaniu (w populacji dorosłych).

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL Instanyl:

Poniżej podano dane z ChPL Instanyl (fentanyl – cytrynian fentanylu), które pochodzą z badań klinicznych z udziałem pacjentów dorosłych leczonych z powodu bólu przebijającego, u których stosowane było leczenie podtrzymujące opioidami w przewlekłym bólu nowotworowym.

Tabela 7. Częstość występowania działań niepożądanych po podaniu fentanylu wg ChPL Instanyl

Częste (≥1/100 do 1<10)	Niezbyst częste (≥1/1000 do <1/100)	Nieznana
<ul style="list-style-type: none"> • Senność, zawroty głowy • Ból głowy • Nagłe zaczerwienienie • Uderzenia gorąca • Podrażnienie gardła • Nudności, wymioty • Nadmierne pocenie się 	<ul style="list-style-type: none"> • Bezsenność • Uspokojenie polekowe • Drgawki kloniczne mięśni • Parestezje • Zaburzenia czucia • Zaburzenia smaku • Kinetozą • Niedociśnienie • Depresja oddechowa • Krwawienie z nosa, owrzodzenie jamy nosowej, wodnisty wyciek z nosa • Zaparcia • Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, suchość w jamie ustnej • Ból skóry, świąd • Gorączka 	<ul style="list-style-type: none"> • Omamy • Uzależnienie i/lub nadużywanie leku • Drgawki, utrata przytomności • Perforacja przegrody nosowej • Dusznosc • Biegunka • Zmęczenie apatia, obrzęk obwodowy, zespół odstawienny *, • Zespół odstawienny u noworodków • Upadki

* - Objawy odstawienia opioidów, takie jak nudności, wymioty, biegunka, lęk, dreszcze, drżenie mięśni i nadmierna potliwość obserwowano w odniesieniu do fentanylu podawanego przezśluzówkowo

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności na podstawie ChPL Instanyl:

Po zastosowaniu fentanylu może wystąpić klinicznie istotna depresja oddechowa, dlatego pacjenci powinni być obserwowani czy występuje u nich to działanie. U pacjentów z bólem leczonych długotrwale opioidami rozwija się tolerancja na depresję oddechową, dlatego ryzyko wystąpienia depresji oddechowej u tych pacjentów może być zmniejszone. Jednoczesne stosowanie produktów działających hamująco na ośrodkowy układ nerwowy może zwiększać ryzyko wystąpienia depresji oddechowej

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL PecFent:

Poniżej podano dane z ChPL PecFent (fentanyl – cytrynian fentanylu), które pochodzą z badań klinicznych z udziałem pacjentów dorosłych leczonych z powodu bólu przebiegającego, u których stosowane było leczenie podtrzymujące opioidami w przewlekłym bólu nowotworowym.

Tabela 8. Częstość występowania działań niepożądanych po podaniu fentanylu wg ChPL PecFent

Częste (≥1/100 do 1<10)	Niezbyst częste (≥1/1000 do <1/100)	Nieznana
<ul style="list-style-type: none"> • Dezorientacja • Zaburzenia smaku • Zawroty głowy • Senność, ból głowy • Krwawienie z nosa, wodnisty wyciek z nosa, uczucie dyskomfortu w nosie • Wymioty, nudności, zaparcia • Świąd 	<ul style="list-style-type: none"> • Zapalenie płuc • Zapalenie jamy nosowo-gardłowej • Neutropenia • Hiperglikemia • Zmniejszony/zwiększony apetyt • Odwodnienie • Delirium, omamy, splątanie • Depresja • Zespół nadpobudliwości z deficytem uwagi • Niepokój, uspokojenie, apatia • Nastrój euforyczny • Nerwowość • Obniżony poziom świadomości • Drgawki • Zaburzenia pamięci, mowy, smaku, węchu • Utrata przytomności • Zawroty głowy • Sinica • Niewydolność sercowo-naczyniowa • Obrzęk limfatyczny • Hipotonia • Uderzenia gorąca 	<ul style="list-style-type: none"> • Bezsenność • Uzależnienie od leków • Nadużywanie leków • Rumieńce • Depresja oddechowa • Zespół odstawienny* • Zespół z odstawienia u noworodków

	<ul style="list-style-type: none"> • Niedrożność górnych dróg oddechowych • Ból gardłowo-krtaniowy, nosa • Zaburzenia dotyczące błony śluzowej nosa • Kaszel, duszność, kichanie • Przekrwienie górnych dróg oddechowych, błony śluzowej nosa • Hipestezja jamy nosowej • Podrażnienie gardła • Spływanie wydzieliny po tylnej ścianie gardła • Suchość w nosie • Perforacja jelit, zapalenie otrzewnej, niedoczulica jamy ustnej, biegunka, odruchy wymiotne, ból brzucha, zaburzenia dotyczące języka, owrzodzenie ust, niestrawność, suchość błony śluzowej jamy ustnej • Nadmierne pocenie się, pokrzywka • Bóle stawów, drżenie mięśni • Bezmocz, dyzuria, białkomocz, trudności w oddawaniu moczu • Krwotok pochwowy • Ból w klatce piersiowej o pochodzeniu innym niż sercowe, astenia • Dreszcze • Obrzęk twarzy, obwodowy • Zaburzenia chodu • Gorączka, zmęczenie, pragnienie, złe samopoczucie • Zmniejszenie liczby płytek krwi • Zwiększenie masy ciała • Upadki, nieprawidłowe stosowanie leków, nieprawidłowe leczenie 	
--	---	--

* - Objawy odstawienia opioidów, takie jak nudności, wymioty, biegunka, lęk, dreszcze, drżenie mięśni i nadmierna potliwość obserwowano w odniesieniu do fentanylu podawanego przezśluzówkowo

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności na podstawie ChPL Instanyli:

Podobnie jak w przypadku innych opioidów, w razie niewystarczającej kontroli bólu w odpowiedzi na zwiększoną dawkę fentanylu, należy rozważyć możliwość wystąpienia hiperalgezji wywołanej opioidem. Wskazane może być zmniejszenie dawki fentanylu, przerwanie leczenia fentanylem lub weryfikacja metody leczenia.

W związku ze stosowaniem fentanylu istnieje klinicznie istotne ryzyko wystąpienia depresji oddechowej. U pacjentów z bólem leczonych opioidami rozwija się tolerancja na depresję oddechową, dlatego ryzyko wystąpienia depresji oddechowej u tych pacjentów jest zmniejszone. Jednoczesne stosowanie produktów działających hamująco na ośrodkowy układ nerwowy może zwiększać ryzyko wystąpienia depresji oddechowej.

Produkt PecFent zawiera parahydroksybenzoesan propylu (E216), który może powodować reakcje alergiczne (prawdopodobnie opóźnione) i w wyjątkowych przypadkach skurcz oskrzeli (w przypadku nieprawidłowego podania produktu leczniczego)

Odnalezione komunikaty na stronach EMA, FDA, URPL

Na stronie FDA podano następujące informacje o bezpieczeństwie stosowania preparatu Lazanda (PecFent):

- Następujące działania niepożądane zostały zidentyfikowane podczas stosowania fentanylu po dopuszczeniu do obrotu. Ponieważ reakcje te są zgłaszane dobrowolnie w populacji o niepewnej wielkości, nie zawsze jest możliwe wiarygodne oszacowanie ich częstości lub ustalenie związku przyczynowego z narażeniem na lek:
 - Zespół serotoninowy: Podczas jednoczesnego stosowania opioidów i leków serotonergicznych zgłaszano przypadki zespołu serotoninowego, stanu potencjalnie zagrażającego życiu.
 - Niewydolność kory nadnerczy: Zgłaszano przypadki niewydolności kory nadnerczy podczas stosowania opioidów, częściej po okresie dłuższym niż jeden miesiąc.
 - Anafilaksja: zgłaszano przypadki anafilaksji w przypadku składników zawartych w leku Lazanda.
 - Niedobór androgenów: Przypadki niedoboru androgenów występowały przy przewlekłym stosowaniu opioidów.

9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

9.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Tabela 9. Aktualny stan finansowania na podstawie Obwieszczenia MZ z 24 sierpnia 2020

Substancja czynna	fentanyl
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w ramach katalogu refundacji aptecznej
Poziom odpłatności	Ryczałt
Grupa limitowa	152.2, Opioidowe leki przeciwbólowe - postaci do stosowania donosowego
Zakres wskazań objętych refundacją	Ból przebijający u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową, którzy w ramach leczenia przewlekłego bólu nowotworowego poddawani są opioidowej terapii podtrzymującej, a u których istnieją udokumentowane przeciwwskazania do stosowania innych krótkotwale działających opioidów lub stwierdzono nieskuteczność tych leków

Wskazanie objęte refundacją jest zgodne z ze wskazaniem rejestracyjnym. Zgodnie z ChPL zarówno produkty PecFent oraz Instanyl są wskazane w leczeniu bólu przebijającego u dorosłych, u których stosowane jest leczenie podtrzymujące opioidami w przewlekłym bólu nowotworowym.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów, leki zawierające fentanyl do podana donosowego są obecnie dostępne w Polsce w aptece na receptę w zarejestrowanym wskazaniu wymienionych w powyższej tabeli. Oceniane produkty lecznicze nie są aktualnie finansowane ze środków publicznych w ocenianym wskazaniu, w bólu przebijającym u dzieci z chorobą nowotworową, które w ramach leczenia przewlekłego bólu nowotworowego poddawane są opioidowej terapii podtrzymującej, a u których istnieją udokumentowane przeciwwskazania do stosowania innych krótkotwale działających opioidów lub stwierdzono nieskuteczność tych leków.

Produkty lecznicze obecnie finansowane w bólu przebijającym u pacjentów z chorobą nowotworową zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 10. Refundacja ocenianych produktów leczniczych

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO
PecFent, aerozol do nosa, roztwór, 100 µg/dawkę	1,55 ml (1 butelka)	05909990955503	139,68	146,66	162,49	ryczałt
	4 but. po 1,55 ml	05909990955527	584,93	614,18	641,36	ryczałt
PecFent, aerozol do nosa, roztwór, 400 µg/dawkę	1,55 ml (1 butelka)	05909990955541	139,68	146,66	162,49	ryczałt
	4 but. po 1,55 ml	05909990955558	584,93	614,18	641,36	ryczałt
Instanyl, aerozol do nosa, roztwór, 50 µg/dawkę	1 but.po 1,8 ml (10 daw.)	05909990699643	174,60	183,33	200,41	ryczałt
Instanyl, aerozol do nosa, roztwór, 100 µg/dawkę	1 but.po 2,9 ml (20 daw.)	05909990699735	361,12	379,18	400,85	ryczałt
Instanyl, aerozol do nosa, roztwór, 200 µg/dawkę	1 but.po 5 ml (40 daw.)	05909990699889	734,15	770,86	801,69	ryczałt

UCZ- urzędowa cena zbytu; CHB- cena hurtowa brutto; WLF- wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności

9.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Zgodnie z ChPL produktu leczniczego Instanyl, dawka stosowana w leczeniu bólu przebijającego była niezależna od dobowej dawki podtrzymującej opioidów. Jako maksymalną dawkę dobową zostało opisane leczenie do 4 epizodów bólu przebijającego, w każdym nie więcej niż 2 dawki, w odstępie co najmniej 10 minut.

Początkowa dawka powinna wynosić jednorazowo 50 µg do jednego nozdrza, w razie konieczności dawkowanie można zwiększać, korzystając z dostępnych dawek produktu (50, 100, i 200 µg). Jeżeli nie osiągnięto odpowiedniego zniesienia bólu, powtórne zastosowanie tej samej wielkości dawki może odbyć się najwcześniej po 10 minutach. Każdy etap dawkowania (ustalania dawki) należy ocenić w kilku napadach bólu przebijającego.

Zazwyczaj, dawka podtrzymująca produktu Instanyl powinna zostać zwiększona, jeżeli pacjent w ciągu kilku następujących po sobie epizodów bólu przebijającego wymaga zastosowania więcej niż jednej dawki leku. Jeżeli u pacjenta systematycznie występują napady bólu przebijającego w odstępach krótszych niż 4 godziny lub gdy występują więcej niż cztery epizody bólu przebijającego na dobę, należy rozważyć zmianę dawkowania opioidu podstawowego poprzedzoną ponowną oceną bólu.

Zgodnie z ChPL produktu leczniczego PecFent dawka powinna zostać ustalona indywidualnie do uzyskania "skutecznej" dawki, która zapewni przy dwóch kolejnych epizodach bólu przebijającego odpowiednią kontrolę bólu przy minimalnych działaniach niepożądanych, bez nadmiernych (lub nieakceptowalnych) działań niepożądanych. Skuteczność podanej dawki należy ocenić po upływie 30 minut.

Jedna dawka produktu PecFent może oznaczać 1 rozpylenie (dawka 100 µg lub 400 µg) lub 2 rozpylenia (dawka 200 µg lub 800 µg) w tej samej ilości substancji czynnej (100 µg lub 400 µg). W momencie określenia skutecznej dawki podczas jej ustalania, pacjenci powinni kontynuować przyjmowanie tej dawki w ilości do maksymalnie 4 dawek na dobę.

Na podstawie wyżej wymienionych schematów dawkowania niemożliwe jest określenie średniej dawki przyjmowanej przez pacjenta w ciągu doby. Brak danych dotyczących dawki oraz częstości podania fentanylu u dzieci. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od oszacowania kosztu ponoszonego przez płatnika publicznego związanego z finansowaniem wnioskowanej technologii.

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.), w związku z art. 40 ust. 3 ustawy o refundacji oraz art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), pismem z dnia 28.09.2020 r. znak PLR.4506.40.2020.5.JKB (data wpływu do AOTMiT: 09.09.2020 r.) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leków zawierających substancję czynną:

- *fentanyl w postaci do stosowania donosowego,*

w zakresie wskazania do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennego niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. ból przebijający u dzieci z chorobą nowotworową, które w ramach leczenia przewlekłego bólu nowotworowego poddawane są opioidowej terapii podtrzymującej, a u których istnieją udokumentowane przeciwwskazania do stosowania innych krótkotrwale działających opioidów lub stwierdzono nieskuteczność tych leków.

Problem zdrowotny

Ból przebijający u chorych na nowotwory (break-through cancer pain, BTP) jest definiowany jako przejściowy wzrost natężenia bólu obserwowany u chorych ze skutecznie leczonym bólem podstawowym, najczęściej przy zastosowaniu analgetyków opioidowych. Ten specyficzny rodzaj bólu cechuje zazwyczaj: znaczne nasilenie (powyżej 5 w skali NRS), krótki czas epizodu (najczęściej ok. 45-60 minut) i szybki (od kilkudziesięciu sekund do kilkudziesięciu minut) najczęściej do 10 minut, wzrost nasilenia bólu.

Do epizodu BTP nie zalicza się: zaostrzenie bólu obserwowane w okresie ustalania skutecznej dawki opioidu w leczeniu bólu podstawowego (miareczkowanie), ból występujący przy nieskutecznym leczeniu bólu podstawowego, w tym ból pojawiający się pod koniec okresu działania analgetyku (ból końca dawki).

W praktyce pojęcie bólu przebijającego uzupełniono o określenie bólu epizodycznego (episodic pain). Jest to pojęcie szersze i obejmuje każdy istotny wzrost natężenia bólu, który może pojawić się nie tylko u chorych spełniających powyższe warunki rozpoznania bólu przebijającego, ale również u chorych z niedostatecznie leczonym bólem podstawowym, niezależnie od stosowania opioidów i u pacjentów, u których nie występuje ból podstawowy. Nie określono jednoznacznie wartości granicznej wzrostu natężenia bólu dla rozpoznania bólu epizodycznego, jednak większość ekspertów skłania się do wartości 2 lub więcej w skali NRS.

Wnioskowane wskazanie nie odnosi się do żadnego kodu ICD-10. Ból przebijający występuje jako objaw towarzyszący u znacznego odsetka chorych na nowotwory (średnio 61%).

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem MZ z dnia 24 sierpnia 2020 r. we wnioskowanym wskazaniu jakim jest leczenie bólu przebijającego u dzieci z chorobą nowotworową, które w ramach leczenia przewlekłego bólu nowotworowego poddawane są opioidowej terapii podtrzymującej, a u których istnieją udokumentowane przeciwwskazania do stosowania innych krótkotrwale działających opioidów lub stwierdzono nieskuteczność tych leków obecnie nie ma refundowanych żadnych substancji czynnych.

Analiza skuteczności

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono przegląd systematyczny biblioteki Cochrane autorstwa Wiffen 2017 dotyczy oceny skuteczności działania przeciwbólowego i występowania działań niepożądanych opioidów stosowanych w leczeniu bólu związanego z procesem nowotworowym u dzieci i młodzieży w wieku od urodzenia do 17 lat w każdych możliwych opcjach terapeutycznych. W wyniku wyszukiwania prac opublikowanych po wspomnianym przeglądzie odnaleziono także publikację, będącą opisem badania retrospektywnego Coombes 2017, w którym oceniano skuteczność fentanylu o szybkim czasie reakcji wraz ze stosowaną podstawową terapią przeciwbólową opartą o doustne preparaty morfiny w leczeniu bólu przebijającego związanego z chorobą nowotworową u dzieci.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego Wiffen 2017 nie znaleziono żadnych publikacji z badań pierwotnych spełniających zakładane kryteria włączenia. Nie zidentyfikowano również protokołów

z trwających badań klinicznych. W związku z powyższym autorzy nie oceniali skuteczności ani niekorzystnych skutków opioidów w leczeniu bólu związanego z rakiem u dzieci i młodzieży.

W ramach analizy skuteczności w raporcie zawarto również wyniki retrospektywnego, jednoramiennego badania Coombes 2017, którego podstawowym ograniczeniem był jego typ - była to retrospektywna analiza przypadków z jednego ośrodka oraz wielkość próby. Forma fentanylu w postaci aerozolu donosowego stosowana była przez jedną pacjentkę w wieku 6 lat.

Analizy Agencji odnaleźli również pracę przeglądową Triarico 2019, która nie została włączona do głównej części analizy ze względu na fakt, że nie zamieszczono w publikacji danych dotyczących metodologii. Podstawowym celem przeglądu była analiza aspektów klinicznych dotyczących opioidów donosowych stosowanych u dzieci z bólem przebiegającym towarzyszącym chorobom nowotworowym, wraz z opisem czynników anatomicznych, fizjologicznych, związanych z lekiem oraz wyrobami medycznymi. Autorzy pracy wskazują, że donosowa forma podania fentanylu jest zatwierdzona do leczenia przebiegającego bólu nowotworowego u dorosłych, profil farmakokinetyczny podania donosowego wydaje się podobny w porównaniu z drogą dożylną. Biodostępność fentanylu w podaniu donosowym szacuje się na około 70–80%. Ponadto autorzy powołują się na przegląd systematyczny Cochrane z 2014 r. dotyczący donosowego podania fentanylu poprzez atomizer, w którym wykazano, że może być skutecznym środkiem przeciwbólowym w leczeniu pacjentów z ostrym, umiarkowanym i silnym bólem, z minimalnym narażeniem dla dzieci. W badaniu wykazano, że fentanyl w postaci donosowej zapewnia porównywalną kontrolę bólu w porównaniu do postaci dożylnej i do doustnej morfiny lub ketaminy, z korzystniejszym profilem działań niepożądanych. Autorzy podkreślają fakt, że obecnie jest brak pediatrycznych randomizowanych kontrolowanych prób klinicznych dla fentanylu w postaci donosowej, jak również wskazują możliwość jego zastosowania w leczeniu bólu przebiegającego u dzieci z chorobami nowotworowymi.

Analiza bezpieczeństwa

Autorzy badania Coombes raportują działania niepożądane jako wyniki zbiorcze dla całej grupy pacjentów przyjmujących wszystkie formy fentanylu o szybkim początku działania (doustna, przezskórna, donosowa). Wśród działań niepożądanych najczęściej były raportowane senność [2 przypadki (8%)] i nudności [2 przypadki (8%)], odnotowano również po jednym przypadku dla wymiotów, suchości ust, zaburzeń odczuwania smaku. Nie zgłoszono żadnych poważnych działań niepożądanych ani incydentów związanych ze stosowaniem fentanylu o szybkim początku.

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji dotyczących postępowania w ostrym lub przebiegającym bólu u dzieci z zastosowaniem substancji czynnej fentanylu: polskie PTBB z 2017 r. oraz wytyczne Ministerstwa Zdrowia z 2019 r., brytyjskie NICE 2016 oraz APPM 2020, francuskie HAS 2000, jak również amerykańskie CDC 2016. Część wytycznych nie odnosi się bezpośrednio do fentanylu (leki opioidowe) jako możliwości terapeutycznej lub nie zaleca zastosowania tej substancji czynnej we wnioskowanej populacji. Zastosowanie fentanylu u dzieci jeżeli jest opisywane to ma miejsce w wyjątkowych sytuacjach klinicznych lub w dawkach stosowanych do uśmierzenia bólu urazowego. Wytyczne wskazują na istotny proces miareczkowania jako rekomendowanego sposobu określania skutecznej dawki wywołującej efekt przeciwbólowy. W populacji pediatrycznej dawki określa się w odniesieniu do masy ciała, za wartość referencyjną uznaje się 1-2 µg/kg m.c. (APPM 2020), z możliwością zwiększenia dawki w kolejnych epizodach bólu przebiegającego. W rekomendacjach podkreślony jest fakt ograniczonych dowodów oraz możliwości potencjalnego negatywnego wpływu na dzieci i młodzież w postaci kształtowania się uzależnienia od substancji psychoaktywnych.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla fentanylu w ocenianych wskazaniach.

Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Oceniana substancja czynna nie jest aktualnie finansowana ze środków publicznych w leczeniu bólu przebiegającego u dzieci z chorobą nowotworową.

W ramach analizy wpływu na budżet analitycy Agencji odstąpili od oszacowania kosztu ponoszonego przez płatnika publicznego związanego z finansowaniem wnioskowanej technologii z uwagi na brak danych dotyczących dawkowania oraz spodziewanej częstości podania fentanylu u dzieci.

Opinia ekspertów klinicznych

W toku prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii ekspertów klinicznych.

11. Źródła

Badania pierwotne	
Coombes 2017	Coombes L, Burke K, Anderson AK. The use of rapid onset fentanyl in children and young people for breakthrough cancer pain. <i>Scand J Pain</i> . 2017;17:256-259. doi:10.1016/j.sjpain.2017.07.010
Badania wtórne	
Wiffen 2017	Wiffen PJ, Cooper TE, Anderson AK, et al. Opioids for cancer-related pain in children and adolescents. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 2017;7(7):CD012564. Published 2017 Jul 19. doi:10.1002/14651858.CD012564.pub2
Rekomendacje kliniczne i refundacyjne	
CDC 2016	CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain — United States, 2016 https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/rr/rr6501e1.htm
The Association of Paediatric Palliative Medicine 2020	The Association of Paediatric Palliative Medicine Master Formulary 5th edition 2020 https://www.appm.org.uk/guidelines-resources/appm-master-formulary/
PTTB 2017	Farmakoterapia bólu u chorych na nowotwory – zalecenia Polskiego Towarzystwa Badań Bólu, Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej, Polskiego Towarzystwa Onkologicznego, Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej, Polskiego Towarzystwa Anestezjologii i Intensywnej Terapii https://ptbb.pl/dzialalnosc/informacje/340-farmakoterapia-bolu-u-chorych-na-nowotwory-zalecenia
MZ 2019	Dobre praktyki leczenia bólu u dzieci w specjalistycznych zespołach ratownictwa medycznego i lotniczych zespołach ratownictwa medycznego https://www.gov.pl/web/zdrowie/dobre-praktyki-leczenia-bolu
NICE 2016	End of life care for infants, children and young people with life-limiting conditions: planning and management https://www.nice.org.uk/guidance/ng61
HAS 2000	HAS ASSESSMENT AND MANAGEMENT OF ACUTE PAIN IN PAEDIATRIC OUTPATIENTS AGED BETWEEN 1 MONTH AND 15 YEARS https://www.has-sante.fr/
ESMO 2016	J. W. Valle et al. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Annals of Oncology</i> 27 (Supplement 5): v28–v37, 2016. doi:10.1093/annonc/mdw324
NCCN 2019	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Hepatobiliary Cancer. ver 4.2019
PTOK 2013	Piotr Potemski, Wojciech Pokorski, Krzysztof Bujko, Joanna Didkowska, Zuzanna Guzel, Roman Herman, Aleksandra Łacko, Włodzimierz Olszewski, Jakub Pałucki, Jarosław Reguła. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej. Nowotwory układu pokarmowego. Aktualizacja na dzień 02.12.2015.
Pozostałe publikacje	
ChPL Instanyl	Charakterystyka Produktu Leczniczego dla leku Instanyl
ChPL PecFent	Charakterystyka Produktu Leczniczego dla leku PecFent
Szczekli k 2017	Andrzej Szczekli k, Piotr Gajewski; Interna Szczeklika 2017, Medycyna Praktyczna, Kraków 2017
Triarico 2019	Triarico S, Capozza MA, Mastrangelo S, Attinà G, Maurizi P, Ruggiero A. Intranasal therapy with opioids for children and adolescents with cancer: results from clinical studies. <i>Support Care Cancer</i> . 2019;27(10):3639-3645. doi:10.1007/s00520-019-04854-6
Wiffen 2017c	Wiffen PJ, Wee B, Derry S, Bell RF, Moore RA. Opioids for cancer pain - an overview of Cochrane reviews. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2017, Issue 7. [DOI: 10.1002/14651858.CD012592]
M.H.J. van den Beuken-van Everdingen 2007	M.H.J. van den Beuken-van Everdingen, J.M. de Rijke, A.G. Kessels, H.C. Schouten, M. van Kleef, J. Patijn, Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years, <i>Annals of Oncology</i> , Volume 18, Issue 9, 2007, 1437-1449,
KRN 2017	Krajowy Rejestr Nowotworów https://onkologia.org.pl
Raport nr OT-4330-16.2018	Palexia (tapentadol) we wskazaniach: wszystkie zarejestrowane wskazania na dzień wydania decyzji, nowotwory złośliwe

12. Załączniki

12.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 11 Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 09.09.2020 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#26	Search: (((child[MeSH Terms]) OR (child*[Title/Abstract])) OR (children[Title/Abstract])) AND (((cancer pain[MeSH Terms]) OR (((cancer*[Title/Abstract]) OR (neoplasm*[Title/Abstract])) OR (cancer[MeSH Terms]))) OR (tumor[Title/Abstract])) AND (pain*[Title/Abstract])) OR (((((cancer*[Title/Abstract]) OR (neoplasm*[Title/Abstract])) OR ((cancer[MeSH Terms]))) OR (tumor[Title/Abstract])) AND ((associated[Title/Abstract]) OR (related[Title/Abstract]))) AND (pain*[Title/Abstract])) AND (((((fentanyl[MeSH Terms]) OR (fentanyl[Title/Abstract])) OR (phentanyl[Title/Abstract])) OR (instanyl[Title/Abstract])) OR (pecfent[Title/Abstract])) OR ("fentanyl citrate"[Title/Abstract]))	84
#25	Search: (((((fentanyl[MeSH Terms]) OR (fentanyl[Title/Abstract])) OR (phentanyl[Title/Abstract])) OR (instanyl[Title/Abstract])) OR (pecfent[Title/Abstract])) OR ("fentanyl citrate"[Title/Abstract]))	25 014
#24	Search: "fentanyl citrate"[Title/Abstract]	412
#23	Search: pecfent[Title/Abstract]	7
#22	Search: instanyl[Title/Abstract]	10
#21	Search: phentanyl[Title/Abstract]	118
#20	Search: fentanyl[Title/Abstract]	18 855
#18	Search: fentanyl[MeSH Terms]	15 893
#17	Search: (((child[MeSH Terms]) OR (child*[Title/Abstract])) OR (children[Title/Abstract])) AND (((cancer pain[MeSH Terms]) OR (((cancer*[Title/Abstract]) OR (neoplasm*[Title/Abstract])) OR (cancer[MeSH Terms]))) OR (tumor[Title/Abstract])) AND (pain*[Title/Abstract])) OR (((((cancer*[Title/Abstract]) OR (neoplasm*[Title/Abstract])) OR ((cancer[MeSH Terms]))) OR (tumor[Title/Abstract])) AND ((associated[Title/Abstract]) OR (related[Title/Abstract]))) AND (pain*[Title/Abstract]))	10 061
#16	Search: ((cancer pain[MeSH Terms]) OR (((cancer*[Title/Abstract]) OR (neoplasm*[Title/Abstract])) OR ((cancer[MeSH Terms]))) OR (tumor[Title/Abstract])) AND (pain*[Title/Abstract])) OR (((((cancer*[Title/Abstract]) OR (neoplasm*[Title/Abstract])) OR ((cancer[MeSH Terms]))) OR (tumor[Title/Abstract])) AND ((associated[Title/Abstract]) OR (related[Title/Abstract]))) AND (pain*[Title/Abstract]))	109 915
#15	Search: (((((cancer*[Title/Abstract]) OR (neoplasm*[Title/Abstract])) OR ((cancer[MeSH Terms]))) OR (tumor[Title/Abstract])) AND ((associated[Title/Abstract]) OR (related[Title/Abstract]))) AND (pain*[Title/Abstract]))	33 025
#14	Search: (((cancer*[Title/Abstract]) OR (neoplasm*[Title/Abstract])) OR ((cancer[MeSH Terms]))) OR (tumor[Title/Abstract])) AND (pain*[Title/Abstract])	109 801
#13	Search: (((cancer*[Title/Abstract]) OR (neoplasm*[Title/Abstract])) OR ((cancer[MeSH Terms]))) OR (tumor[Title/Abstract])	4 131 266
#12	Search: pain*[Title/Abstract]	703 884
#11	Search: (associated[Title/Abstract]) OR (related[Title/Abstract])	5 621 700
#10	Search: related[Title/Abstract]	2 520 356
#9	Search: associated[Title/Abstract]	3 753 947
#8	Search: tumor[Title/Abstract]	1 170 638
#7	Search: (cancer[MeSH Terms])	3 358 589
#6	Search: neoplasm*[Title/Abstract]	276 500
#5	Search: cancer*[Title/Abstract]	1 818 296
#4	Search: cancer pain[MeSH Terms]	1 390
#3	Search: ((child[MeSH Terms]) OR (child*[Title/Abstract])) OR (children[Title/Abstract])	2 406 631
#2	Search: children[Title/Abstract]	1 072 931
#1	Search: child[MeSH Terms]	1 915 026

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 09.09.2020 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	"child*".ab,kw,ti.	1 678 110
2	children.ab,kw,ti.	1 255 703
3	exp child/	2 471 067
4	1 or 2 or 3	2 939 026
5	exp cancer pain/	20 737
6	exp malignant neoplasm/	3 353 685
7	"cancer*".ab,kw,ti.	2 539 840
8	"oncologic*".ab,kw,ti.	75 405
9	pain.ab,kw,ti.	923 727
10	related.ab,kw,ti.	3 198 783
11	exp pain/	1 306 765
12	6 or 7 or 8	4 123 399
13	9 and 12	125 913
14	6 or 7	4 107 841
15	9 and 10 and 14	24 948
16	5 or 13 or 15	132 334
17	4 and 16	9 719
18	associated.ab,kw,ti.	4 956 092
19	10 or 18	7 252 355
20	9 and 14 and 19	47 302
21	5 or 13 or 20	132 334
22	exp fentanyl/	61 118
23	fentanyl.ab,kw,ti.	27 373
24	22 or 23	64 752
25	21 and 24	5 057
26	intranasal.ab,kw,ti.	27 818
27	nasal.ab,kw,ti.	143 827
28	26 or 27	162 800
29	24 and 28	1 261
30	21 and 29	320

Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 09.09.2020 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	child	162 677
#2	children	162 675
#3	cancer pain	17 281
#4	cancer related pain	17 280
#5	cancer*	180 240
#6	related	1 687 294
#7	associated	237 849
#8	pain	183 176
#9	oncolog*	74 563
#10	#8 and #9	6 390

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#11	#5 and #8	17 471
#12	#6 or #7	1 687 303
#13	#5 and #12 and #8	17 471
#14	#1 or #2	162 677
#15	#4 or #13	17 471
#16	#14 and #15	1 206
#17	fentanyl	14 329
#18	#16 and #17	59

12.2. Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań

