



---

**Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego,  
perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i z perspektywy  
społecznej stosowania produktu leczniczego Suboxone® (buprenorfina i  
nalokson) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od narkotyków  
opiodowych w warunkach polskich.**

**Wykaz refundowanych leków, środków specjalnego przeznaczenia  
żywnościowego i wyrobów medycznych.**

Analiza ekonomiczna



Kraków, wrzesień 2014

(aktualizacja przeprowadzona w maju/czerwcu 2015 roku)

---



### **Ekspertyzę opracowano na zlecenie firmy**

Reckitt Benckiser (Poland) S.A.

ul. Wołoska 22

02-675 Warszawa

### **Adres korespondencyjny**

Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k.

Os. Mozarta 1/29

31-232 Kraków

e-mail: [centrumhta@centrumhta.com](mailto:centrumhta@centrumhta.com)

telefon: 0 607 345 792

### **Wkład pracy**

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### **Konflikt interesów**

#### **Opracowanie finansowane przez Reckitt Benckiser (Poland) S.A.**

[REDACTED] wynagrodzenie Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k.

[REDACTED] wynagrodzenie Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k.

[REDACTED] wynagrodzenie Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k.

[REDACTED]

---

## Spis treści

Indeks akronimów i skrótów wykorzystywanych w opracowaniu .....	4
Kluczowe informacje z analizy .....	6
Streszczenie .....	7
1. Cel analizy ekonomicznej .....	13
2. Problem decyzyjny .....	14
2.1. Sposób finansowania .....	15
2.2. Oceniana technologia .....	19
2.3. Opcjonalne technologie .....	22
2.4. Charakterystyka i wielkość populacji docelowej .....	27
2.5. Uwzględnione efekty zdrowotne i wybór źródeł danych klinicznych uwzględnionych w analizie ekonomicznej .....	29
3. Metody przeprowadzenia analizy ekonomicznej .....	33
3.1. Strategia analityczna .....	33
3.2. Perspektywa ekonomiczna .....	34
3.3. Horyzont czasowy .....	34
3.4. Technika analityczna i punkty końcowe analizy ekonomicznej .....	36
3.5. Modelowanie .....	38
3.6. Ocena wyników zdrowotnych .....	47
3.7. Ocena kosztów .....	62
3.8. Dyskontowanie .....	74
3.9. Metody analizy wrażliwości .....	74
3.10. Wykaz parametrów analizy ekonomicznej .....	77
4. Wyniki analizy ekonomicznej .....	88
4.1. Wyniki analizy podstawowej .....	88
4.2. Wyniki analizy wrażliwości .....	94
4.3. Dodatkowy wariant – porównanie z produktem Bunondol® .....	101
4.4. Podsumowanie wyników analizy ekonomicznej .....	103
5. Ograniczenia niniejszej analizy .....	105
6. Walidacja wyników niniejszego opracowania .....	106
6.1. Walidacja wewnętrzna .....	106
6.2. Ocena konwergencji wyników niniejszej analizy z wynikami analogicznych porównań ekonomicznych – przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych .....	106
6.3. Walidacja zewnętrzna .....	113
7. Dyskusja .....	114
8. Wnioski końcowe .....	117
9. Bibliografia .....	119
10. Spis tabel .....	129
11. Spis rysunków i wykresów .....	130
12. Aneks .....	131
12.1. Metody przeprowadzenia i wyniki badania kwestionariuszowego .....	131
12.2. Technika analityczna - szczegóły .....	142
12.3. Raporty z przeprowadzonych meta-regresji i meta-analiz .....	osobne pliki (Aneks 12.3 do AE.zip)

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i z perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Suboxone® (buprenorfina i nalokson) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od narkotyków opioidowych w warunkach polskich. Wykaz refundowanych leków, środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych.



## Indeks akronimów i skrótów wykorzystywanych w opracowaniu

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
CEA	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis</i> ; Analiza kosztów-efektywności
CEAR	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> ; Rejestr analiz kosztów-efektywności
CER	ang. <i>Cost-Effectiveness Ratio</i> ; Bezwzględny współczynnik kosztów-efektywności
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
CUA	ang. <i>Cost-Utility Analysis</i> ; Analiza kosztów-użyteczności
CUR	ang. <i>Cost-Utility Ratio</i> ; Bezwzględny współczynnik kosztów-użyteczności
DDD	ang. <i>Defined Daily Dose</i> ; Zdefiniowana dzienna dawka
EBM	ang. <i>Evidence-Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
EMCDDA	ang. <i>European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction</i> ; Europejskie Centrum Monitorowania Narkotyków i Narkomanii
IDU	ang. <i>Injection drug users</i> ; pacjenci wstrzykujący niedozwolone substancje, w tym leki stosowane w leczeniu substytucyjnym
LCI	ang. <i>lower confidence interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
PKB	Produkt Krajowy Brutto
płatnik publiczny	podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia)
płatnik za świadczenia medyczne	płatnika publiczny i świadczeniobiorca (perspektywa wspólna, rozszerzona)
QALY	ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i> ; Lata życia skorygowane o jakość, lata życia w pełnym zdrowiu
SE	ang. <i>standard error</i> ; Błąd standardowy średniej
SMR	ang. <i>Standardized mortality ratio</i> standaryzowany iloraz śmiertelności

---

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
UCI	ang. <i>upper confidence interval</i> ; Górna granica przedziału ufności
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia

## Kluczowe informacje z analizy

- ❖ Oceniono zasadność ekonomiczną wpisania wnioskowanej technologii do Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych, umożliwiającego stosowanie ocenianego produktu w warunkach ambulatoryjnych. Zgodnie z informacjami uzyskanymi od Wnioskodawcy oraz ekspertów klinicznych uczestniczących w badaniu kwestionariuszowym ww. zmiana pozwoli rozszerzyć dostęp do stosowania produktu leczniczego Suboxone® (buprenorfina i nalokson w stosunku 4:1, kody EAN: 5909990043088 i 5909990043101) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od narkotyków opioidowych przeprowadzanym w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego wśród pacjentów, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie.
- ❖ Na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej stwierdzono, że stosowanie produktu Suboxone® w analizowanym wskazaniu przy uwzględnieniu wpisania wnioskowanej technologii do Wykazu w horyzoncie czasu trwania życia pacjenta z analizowanej populacji jest: bardziej skuteczne, droższe, ale kosztowo-użyteczne z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne w odniesieniu do stosowania metadonu lub buprenorfiny w ramach programu leczenia substytucyjnego NFZ. Wnioskowana technologia dominuje nad komparatorami przy uwzględnieniu częstotliwości dokonywania przestępstw przez pacjentów z analizowanej populacji takiej jak w Szkocji (por. rozdział 3.7.4.).
- ❖ Zastosowanie produktu leczniczego Suboxone® w leczeniu substytucyjnym przeprowadzanym w warunkach ambulatoryjnych w miejsce stosowania metadonu i buprenorfiny wiązało się z uzyskaniem odpowiednio [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]
- ❖ Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała wysoką stabilność wnioskowania z analizy. Nie zaobserwowano istotnych zmian w przypadku realizacji wszystkich scenariuszy analizy wrażliwości. Opłacalność zastosowania wnioskowanej technologii wykazano również w ramach scenariusza zakładającego brak różnic w efektywności porównywanych technologii lekowych. W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości wykazano, że przy uwzględnieniu dostępnych dowodów naukowych zastosowanie wnioskowanej technologii jest opłacalne z pewnością wynoszącą  $\geq 99\%$  w odniesieniu do stosowania metadonu i co najmniej 89% względem buprenorfiny.

- ❖ Na podstawie wyników analizy wartości uzyskanych informacji stwierdzono, [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

## Streszczenie

### Cel analizy

Celem analizy jest ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia), z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne (NFZ i świadczeniobiorcy) i z perspektywy społecznej rozszerzenia dostępu do stosowania produktu leczniczego Suboxone® (buprenorfina i nalokson w stosunku 4:1, kody EAN: 5909990043088 i 5909990043101) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od narkotyków opioidowych przeprowadzanym w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego wśród dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 15 lat, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie.

Oceniono zasadność ekonomiczną wpisania wnioskowanej technologii do Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych, umożliwiającego stosowanie ocenianego produktu w warunkach ambulatoryjnych.

### Metody przeprowadzenia analizy

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik [osobno: efekt zdrowotny określony na podstawie badań klinicznych i punkt końcowy analizy ekonomicznej]) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowią pacjenci w wieku 15 lat lub więcej, uzależnieni od narkotyków opioidowych i wyrażający zgodę na leczenie substytucyjne przeprowadzane w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego [88] **(P)**,
- wnioskowaną technologią jest stosowanie produktu leczniczego Suboxone® (buprenorfina i nalokson w stosunku masowym 4:1; kody EAN: 5909990043088 i 5909990043101) wśród pacjentów z analizowanej populacji w warunkach ambulatoryjnych – z uwzględnieniem obrotu aptecznego **(I)**,
- do opcjonalnych technologii zakwalifikowano stosowanie metadonu lub buprenorfiny wśród pacjentów z analizowanej populacji w ramach programu leczenia substytucyjnego NFZ (04.1740.008.02) przeprowadzanego w wyspecjalizowanych ośrodkach leczenia uzależnień; rozważano również teoretyczne porównanie wnioskowanej technologii ze stosowaniem produktu Bunondol® w warunkach ambulatoryjnych (stosowanie niezgodne z obowiązującymi przepisami i niezgodne z zarejestrowanymi wskazaniami dla produktu Bunondol® [39]) **(C)**; mając na uwadze, iż w chwili obecnej wnioskowana technologia może być stosowana w ramach programu leczenia substytucyjnego NFZ (tylko ze względu na jej cenę jej stosowanie jest ograniczone), a także biorąc pod uwagę wyniki badania [120] wskazujące, że udostępnienie leczenia buprenorfiną (w tym głównie produktem Suboxone®) nie jest związane z napływem pacjentów wcześniej nieleczonych, z grona opcjonalnych technologii wykluczono brak leczenia substytucyjnego (placebo; por. rozdział 2.3.)
- mając na uwadze wyniki przeglądu systematycznego badań klinicznych (badań efektywności eksperymentalnej i badań efektywności praktycznej) [41] w opracowaniu uwzględniono efekty zdrowotne zastosowania porównywanych interwencji, przy czym zgodnie z informacjami przedstawionymi w rozdziale 4.12.1. Wytycznych AOTM [1] w pierwszej kolejności brano pod uwagę źródła informacji obrazujące efektywność praktyczną zastosowania porównywanych interwencji (mając na uwadze, iż wnioskowana technologia nie jest nowa i dostępne są dla niej dane dotyczące efektywności praktycznej, efektywność eksperymentalną wykorzystano wyłącznie w ramach oceny jakościowej dostępnych danych i/albo w ramach analizy wrażliwości); uwzględniono następujące punkty końcowe badań klinicznych: retencja na leczeniu (z wykluczeniem zaprzestania leczenia z powodu śmierci pacjenta), śmiertelność pacjentów w trakcie leczenia substytucyjnego oraz po jego zakończeniu, jakość życia („wagi użyteczności”) pacjentów z analizowanej populacji oraz – w ramach analizy z perspektywy społecznej – częstotliwość dokonywania czynów karalnych przez pacjentów z analizowanej populacji i odsetek pacjentów wstrzykujących niedozwolone substancje (IDU; ang. *injection drug users*; por. rozdziały: 2.5. i 3.6.),

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i z perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Suboxone® (buprenorfina i nalokson) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od narkotyków opioidowych w warunkach polskich. Wykaz refundowanych leków, środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych.



- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano pod postacią: lat życia, lat życia skorygowanych o jakość, kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego, bezwzględnego współczynnika kosztów-efektywności, bezwzględnego współczynnika kosztów-użyteczności, inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności i inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności oraz cen zbytu netto ocenianego produktu o których mowa w § 5 ust. 4 i § 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [34] (por. rozdział 3.4.).

W chwili obecnej w Polsce leczenie substytucyjne pacjentów z analizowanej populacji przeprowadzane jest w ramach programu leczenia substytucyjnego NFZ (kod zakresu świadczeń 04.1740.008.02) [36], [37]. Leczenie substytucyjne regulowane jest w ramach Ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii [131], której aktem wykonawczym jest Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 1 marca 2013 roku [130].

W ramach programu leczenia substytucyjnego NFZ dostępne są 4 świadczenia medyczne umożliwiające zastosowanie metadonu (5.15.22.0000022 i 5.15.22.0000023) lub innej substancji czynnej (5.15.22.0000024 i 5.15.22.0000025) w ramach leczenia substytucyjnego, z podaniem leku w lokalizacji (5.15.22.0000022 i 5.15.22.0000024) lub z wydaniem leku pacjentowi do domu (5.15.22.0000023 i 5.15.22.0000025) [36], [37].



Na koszt wskazanych powyżej świadczeń składają się również konsultacje lekarskie i koszt personelu, co sprawia, że wskazana powyżej dysproporcja w udziale kosztu zakupu leku w koszcie całkowitym świadczeń medycznych programu leczenia substytucyjnego NFZ przekłada się na niski zakres wykorzystania produktu leczniczego Suboxone® w leczeniu substytucyjnym pacjentów z analizowanej populacji.

Firma Reckitt Benckiser (Poland) S.A., wnioskuję o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla produktu leczniczego Suboxone® (buprenorfina i nalokson w stosunku 4:1, kody EAN: 5909990043088 i 5909990043101) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od narkotyków opioidowych przeprowadzanym w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego wśród dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 15 lat, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie.

Tym samym w ramach niniejszej analizy ekonomicznej oceniono zasadność wpisania wnioskowanej technologii do części A 1. (leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym) Wykazu refundowanych leków, środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych przy uwzględnieniu osobnej grupy limitowej i odpłatności świadczeniobiorcy na poziomie ryczałtu do wysokości limitu finansowania w grupie.

Na uwagę zasługuje, że w chwili obecnej stosowanie wnioskowanej technologii w warunkach ambulatoryjnych z wysokim prawdopodobieństwem nie jest dozwolone [45], [130], [131]. Tym samym w analizie ekonomicznej założono, że wpisanie wnioskowanej technologii do Wykazu będzie poprzedzone odpowiednimi zmianami w aktach prawnych [159].

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [34] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy:

- płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz
- płatnika za świadczenia medyczne (perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy).



Mając na uwadze, iż wyniki zdrowotne ocenianej technologii medycznej w istotnym stopniu dotyczą nie tylko samego chorego, ale również innych członków społeczeństwa i koszty pośrednie stanowią istotny aspekt przy podejmowaniu decyzji dotyczącej wnioskowanej technologii (por. rozdział 6.2.) w ramach niniejszej analizy uwzględniono również perspektywę społeczną.

W opracowaniu uwzględniono następujące kategorie kosztu pośredniego: koszt utraconej produktywności wynikający z absencji pracowniczej pacjentów lub przedwczesnego zgonu pacjenta oraz koszt dokonanych zbrodni przez pacjentów z analizowanej populacji.

Ponieważ dane dotyczące poszczególnych kategorii kosztu pośredniego wśród polskich pacjentów nie są dostępne, częstotliwość dokonywania zbrodni, częstotliwość absencji pracowniczej i koszty jednostkowe zbrodni zostały określone na podstawie opublikowanych źródeł z innych krajów (ze Stanów Zjednoczonych [111]-[113] i z Wielkiej Brytanii [84]). Stanowi to niewątpliwe ograniczenie skutkiem czego wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy społecznej należy interpretować z ostrożnością (por. rozdział 3.7.4.).

W celu identyfikacji zasobów zużywanych w trakcie leczenia pacjentów z analizowanej populacji wykorzystano informacje uzyskane w ramach badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 5 ekspertów klinicznych (por. rozdział 12.1.).

Zidentyfikowano koszty różniące, należące do kosztów bezpośrednich medycznych, istotnych z perspektyw: płatnika publicznego i/albo świadczeniobiorcy oraz koszty należące do kosztów pośrednich.

Mając na uwadze przewlekły charakter leczenia substytucyjnego oraz jego wpływ na śmiertelność pacjentów z analizowanej populacji horyzont czasowy analizy podstawowej ustalono na poziomie czasu trwania życia pacjenta z analizowanej populacji.

Techniczny horyzont czasowy ustalono na poziomie około 104 lat (w tym okresie więcej niż 99,9999% pacjentów z analizowanej populacji umrze).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. [41].

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono modelowanie pozwalające określić długoterminowe efekty zdrowotne i koszty porównywanych interwencji z wybranej perspektywy ekonomicznej w warunkach praktyki klinicznej, w horyzoncie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji (por. rozdział 3.3.). W opracowaniu wykorzystano standardowy model Markowa (zamknięty, kohortowy) z długością cyklu ustaloną na poziomie jednego miesiąca.

Zestawiono koszty i konsekwencje oraz przeprowadzono analizę inkrementalną – analizę kosztów-użyteczności. Próg opłacalności (koszt uzyskania jednostki dodatkowego efektu zdrowotnego określający skłonność do zapłaty za uzyskane efekty kliniczne) został w ramach niniejszej analizy ustalony na poziomie 119 577 PLN (por. rozdział 12.2.). Mając na uwadze brak randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższość wnioskowanej technologii nad opcjonalnymi technologiami refundowanymi w ramach niniejszej analizy ekonomicznej przeprowadzono również estymację bezwzględnych współczynników kosztów-użyteczności (przedstawiono kalkulacje o których mowa w §5 ust 6 Rozporządzenia [34]).

Ze względu na fakt, iż w analizie podstawowej zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioskowanie z analizy. Przeprowadzono jedno-, wielokierunkową, wartości skrajnych, progową analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. W ramach „deterministycznej” analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania. W ramach analizy wrażliwości zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum - maksimum w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiającą określenie 95% CI.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i z perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Suboxone® (buprenorfina i nalokson) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od narkotyków opioidowych w warunkach polskich. Wykaz refundowanych leków, środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych.



#### Wyniki analizy

Wyniki niniejszej analizy ekonomicznej świadczą, że stosowanie produktu Suboxone® w analizowanym wskazaniu przy uwzględnieniu wpisania wnioskowanej technologii do Wykazu refundowanych leków środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych w horyzoncie czasu trwania życia pacjenta z analizowanej populacji jest: bardziej skuteczne, droższe, ale kosztowo-użyteczne z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne w odniesieniu do stosowania metadonu lub buprenorfiny w ramach programu leczenia substytucyjnego NFZ. Wnioskowana technologia dominuje nad komparatorami przy uwzględnieniu częstotliwości dokonywania przestępstw przez pacjentów z analizowanej populacji takiej jak w Szkocji (por. rozdział 3.7.4.).

Zastosowanie produktu leczniczego Suboxone® w leczeniu substytucyjnym przeprowadzonym w warunkach ambulatoryjnych wśród pacjentów z analizowanej populacji w miejsce stosowania metadonu i buprenorfiny wiąże się odpowiednio

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

przy uwzględnieniu wpisania wnioskowanej technologii do Wykazu refundowanych leków środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych.

Z perspektywy społecznej zaobserwowano dominację wnioskowanej technologii nad komparatorami.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała wysoką stabilność wnioskowania z analizy podstawowej. Nie zaobserwowano zmian wnioskowania w przypadku realizacji wszystkich scenariuszy analizy wrażliwości.

W ramach przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości wykazano wysoką stabilność wnioskowania z analizy podstawowej.

Zmiana każdego z analizowanych 44 parametrów niepewnych w zdefiniowanym zakresie zmienności nie spowodowała zmiany wnioskowania w odniesieniu do analizy podstawowej dla porównania wnioskowanej technologii z metadonem.

Tylko jeden z 88 scenariuszy spowodował zmianę wnioskowania dla porównania wnioskowanej technologii z buprenofiną – przyjęcie górnej granicy niepewności parametru 31. (dodatkowy miesięczny koszt wśród pacjentów niewstrzykujących

niedozwolonych substancji w trakcie leczenia substytucyjnego) spowodowało, że wnioskowana technologia nie była opłacalna w odniesieniu do stosowania buprenorfiny. Na podstawie dystrybuanty rozkładu wartości parametru 31. oceniono, że prawdopodobieństwo przyjęcia wartości 946,3532 PLN lub wyższej wynosi 3,4%.

W ramach analizy wrażliwości wykazano, [REDACTED]

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości wykazano, że przy uwzględnieniu dostępnych dowodów naukowych opłacalność zastosowania wnioskowanej technologii przy wpisaniu wnioskowanej technologii do Wykazu refundowanych leków środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych jest opłacalne w odniesieniu do stosowania metadonu z pewnością wynoszącą co najmniej 99% niezależnie od perspektywy ekonomicznej. Prawdopodobieństwo zdarzenia, że wnioskowana technologia jest opłacalna w odniesieniu do buprenorfiny zostało określone na poziomie 96% z perspektywy płatnika publicznego i 89% z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne.

Na podstawie wyników probabilistycznej analizy wrażliwości oraz wyników analizy wartości uzyskanych informacji należy stwierdzić, że optymalnym, pod względem kosztów-użyteczności zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne, sposobem postępowania z pacjentem z analizowanej populacji jest stosowanie produktu Suboxone® w analizowanym wskazaniu przy uwzględnieniu wpisania wnioskowanej technologii do Wykazu refundowanych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych, w horyzoncie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji oraz przy uwzględnieniu progu opłacalności ustalonym na poziomie 119 577 PLN za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość.

#### Ograniczenia i wyniki przeglądu opublikowanych analiz ekonomicznych

Do ograniczeń niniejszej analizy ekonomicznej zaliczono przede wszystkim ograniczenia związane z wiarygodnością źródeł informacji na temat skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii w odniesieniu do opcjonalnej technologii refundowanej – stosowania metadonu w analizowanym wskazaniu (por. rozdziały: 2.5., 3.5. i 3.6.) oraz wiarygodność estymacji poszczególnych kategorii kosztu pośredniego związanego z leczeniem uzależnień w warunkach polskich (por. rozdziały: 3.2. i 3.7.4.).

Wyniki przeprowadzonego przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych potwierdzają wnioski otrzymane w ramach niniejszego opracowania (zaobserwowano pełną zgodność wnioskowania z opublikowanymi analizami ekonomicznymi i niniejszej analizy). Zasadność ekonomiczna zastosowania Suboxone® (przy wyższym koszcie) w miejsce metadonu została wykazana w ramach większości zidentyfikowanych badań.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i z perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Suboxone® (buprenorfina i nalokson) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od narkotyków opioidowych w warunkach polskich. Wykaz refundowanych leków, środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych.



#### Wnioski

W chwili obecnej produkt leczniczy Suboxone® może być zastosowany w ramach świadczeń gwarantowanych z zakresu programu leczenia substytucyjnego NFZ (04.1740.008.02), jednakże taka sama wycena świadczeń dla metadonu i świadczeń dla Suboxone® przy wyższym koszcie leku dla świadczeniodawcy przekłada się na niski stopień wykorzystania wnioskowanej technologii. Wskazany aspekt istotnie ogranicza zastosowanie Suboxone® w analizowanym wskazaniu.

Na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej stwierdzono, że stosowanie produktu Suboxone® w analizowanym wskazaniu w horyzoncie czasu trwania życia pacjenta z analizowanej populacji i przy wpisaniu wnioskowanej technologii do Wykazu refundowanych leków środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych jest:

[REDACTED]

---

## 1. Cel analizy ekonomicznej

Celem analizy jest ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia), z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne (NFZ i świadczeniobiorcy) i z perspektywy społecznej rozszerzenia dostępu do stosowania produktu leczniczego Suboxone<sup>®</sup> (buprenorfina i nalokson w stosunku 4:1, kody EAN: 5909990043088 i 5909990043101) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od narkotyków opioidowych przeprowadzanym w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego wśród dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 15 lat, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie.

Oceniono zasadność ekonomiczną wpisania wnioskowanej technologii do Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych, umożliwiającego stosowanie ocenianego produktu w warunkach ambulatoryjnych.

## 2. Problem decyzyjny

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik [osobno: efekt zdrowotny określony na podstawie badań klinicznych i punkt końcowy analizy ekonomicznej]) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowią pacjenci w wieku 15 lat lub więcej, uzależnieni od narkotyków opioidowych i wyrażający zgodę na leczenie substytucyjne przeprowadzane w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego [88] **(P)**,
- wnioskowaną technologią jest stosowanie produktu leczniczego Suboxone® (buprenorfina i nalokson w stosunku masowym 4:1; kody EAN: 5909990043088 i 5909990043101) wśród pacjentów z analizowanej populacji w warunkach ambulatoryjnych – z uwzględnieniem obrotu aptecznego **(I)**,
- do opcjonalnych technologii zakwalifikowano stosowanie metadonu lub buprenorfiny wśród pacjentów z analizowanej populacji w ramach programu leczenia substytucyjnego NFZ (04.1740.008.02) przeprowadzanego w wyspecjalizowanych ośrodkach leczenia uzależnień; rozważano również teoretyczne porównanie wnioskowanej technologii ze stosowaniem produktu Bunondol® w warunkach ambulatoryjnych (stosowanie niezgodne z obowiązującymi przepisami i niezgodne z zarejestrowanymi wskazaniami dla produktu Bunondol® [39]) **(C)**; mając na uwadze, iż w chwili obecnej wnioskowana technologia może być stosowana w ramach programu leczenia substytucyjnego NFZ (tylko ze względu na jej cenę jej stosowanie jest ograniczone), a także biorąc pod uwagę wyniki badania [120] wskazujące, że udostępnienie leczenia buprenorfiną (w tym głównie produktem Suboxone®) nie jest związane z napływem pacjentów wcześniej nieleczonych, z grona opcjonalnych technologii wykluczono brak leczenia substytucyjnego (placebo; por. rozdział 2.3.),
- mając na uwadze wyniki przeglądu systematycznego badań klinicznych (badań efektywności eksperymentalnej i badań efektywności praktycznej) [41] w opracowaniu uwzględniono efekty zdrowotne zastosowania porównywanych interwencji, przy czym zgodnie z informacjami przedstawionymi w rozdziale 4.12.1. Wytycznych AOTM [1] w pierwszej kolejności brano pod uwagę źródła informacji obrazujące efektywność praktyczną zastosowania porównywanych interwencji (mając na uwadze, iż wnioskowana technologia nie jest nowa i dostępne są dla niej dane dotyczące efektywności praktycznej, efektywność eksperymentalną wykorzystano wyłącznie w ramach oceny jakościowej dostępnych danych i/albo w ramach analizy wrażliwości); uwzględniono następujące punkty końcowe efektywności: retencja na leczeniu (z wykluczeniem

zaprzestania leczenia z powodu śmierci pacjenta), śmiertelność pacjentów w trakcie leczenia substytucyjnego oraz po jego zakończeniu, jakość życia („wagi użyteczności”) pacjentów z analizowanej populacji oraz – w ramach analizy z perspektywy społecznej – częstotliwość dokonywania czynów karalnych przez pacjentów z analizowanej populacji i odsetek pacjentów wstrzykujących niedozwolone substancje (IDU; ang. *injection drug users*; por. rozdziały: 2.5. i 3.6.),

- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano pod postacią: lat życia, lat życia skorygowanych o jakość, kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego, bezwzględnego współczynnika kosztów-efektywności, bezwzględnego współczynnika kosztów-użyteczności, inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności i inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności oraz cen bytu netto ocenianego produktu o których mowa w § 5 ust. 4 i § 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [34] (por. rozdział 3.4.).

Wyniki niniejszego opracowania pozwolą ocenić zasadność ekonomiczną z wybranej perspektywy dla podjęcia decyzji o wpisaniu wnioskowanej technologii do Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych, umożliwiającego stosowanie ocenianego produktu w warunkach ambulatoryjnych.

## 2.1. Sposób finansowania

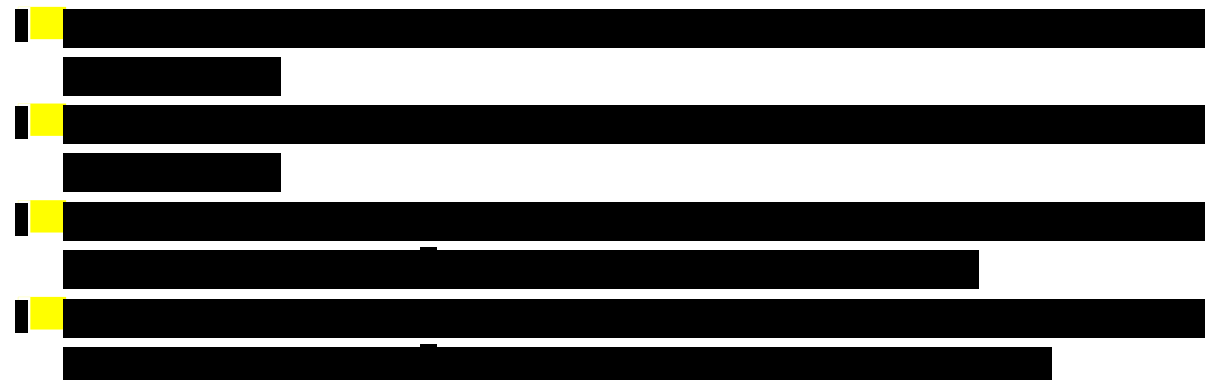
W chwili obecnej w Polsce leczenie substytucyjne pacjentów z analizowanej populacji przeprowadzane jest w ramach programu leczenia substytucyjnego NFZ (kod zakresu świadczeń 04.1740.008.02), w którym możliwe jest zastosowanie metadonu lub innej substancji czynnej w analizowanym wskazaniu (produktu Suboxone<sup>®</sup> lub preparatu buprenorfiny bez dodatku naloksonu) [36], [37].

Leczenie substytucyjne regulowane jest w ramach Ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii [131], której aktem wykonawczym jest Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 1 marca 2013 roku [130].

W ramach programu leczenia substytucyjnego NFZ dostępne są 4 świadczenia medyczne umożliwiające zastosowanie metadonu (5.15.22.0000022 i 5.15.22.0000023) lub innej substancji czynnej (5.15.22.0000024 i 5.15.22.0000025) w ramach leczenia substytucyjnego, z podaniem leku w lokalizacji (5.15.22.0000022 i 5.15.22.0000024) lub z wydaniem leku pacjentowi do domu (5.15.22.0000023 i 5.15.22.0000025) [36], [37].

Aktualnie świadczenia z podaniem leku w lokalizacji wyceniane są na 4 punkty podczas gdy świadczenia z wydaniem leku pacjentowi do domu wyceniane są na 3 punkty rozliczeniowe z NFZ [36], [37].

Zgodnie z wynikami badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 5 ekspertów klinicznych (por. rozdział 12.1.) odsetek kosztu świadczeń programu leczenia substytucyjnego NFZ przypadający na koszt zakupu leku wynosi:



Wskazana dysproporcja jest szczególnie istotna w ośrodkach, które zgodnie z kontraktem z Oddziałem Wojewódzkim Narodowego Funduszu Zdrowia uzyskały niższy koszt punktu za świadczenia realizowane w ramach programu leczenia substytucyjnego NFZ.

Średni ważony wielkością kontraktu koszt punktu za świadczenia z zakresu 04.1740.008.02 wyniósł w 2014 roku 8,64 PLN (zakres od 7,50 PLN do 9,00 PLN) [27].

Najniższy koszt punktu za analizowane świadczenia (7,50 PLN lub 7,80 PLN w 2014 roku) dotyczy kontraktów z Lubelskim i Wielkopolskim Oddziałem Wojewódzkim NFZ [27].

W ramach aktualizacji przeprowadzonej w maju 2015 roku ustalono, że koszt punktu w 2015 roku prognozowany przez NFZ również wynosi 8,64 PLN (zakres od 7,50 PLN do 9,00 PLN; dane nieuwzględniające nadwykonań i prawdopodobnie nieuwzględniające wszystkich świadczeniobiorców) [27].

Szczegóły dotyczące obliczeń w/w kosztu przedstawiono w arkuszu „BIA calculation” modelu dołączonego do opracowania.

Firma Reckitt Benckiser (Poland) S.A., wnioskuje o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla produktu leczniczego Suboxone® (buprenorfina i nalokson w stosunku 4:1, kody EAN:



5909990043088 i 5909990043101) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od narkotyków opioidowych przeprowadzonym w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego wśród dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 15 lat, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie.

Tym samym w ramach niniejszej analizy ekonomicznej oceniono zasadność wpisania wnioskowanej technologii do części A 1. (leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym) Wykazu refundowanych leków, środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych przy uwzględnieniu osobnej grupy limitowej i odpłatności świadczeniobiorcy na poziomie ryczałtu do wysokości limitu finansowania w grupie.

Aspekty związane z wpisaniem wnioskowanej technologii do osobnej grupy limitowej zostały przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 1. Aspekty związane z kwalifikacją wnioskowanej technologii do osobnej grupy limitowej.**

Ustawowe kryteria kwalifikacji - art. 15 ust. 2 i 3 [29]	Aspekty związane z refundacją Suboxone®
Ta sama nazwa międzynarodowa lub inna nazwa międzynarodowa, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania leków we wspólnej grupie	<b>Kryterium częściowo spełnione/niespełnione.</b> W Wykazie [39] znajdują się produkty zawierające jedną z substancji występujących w produkcie Suboxone - buprenorfinę (produkty Bunondol® pod postacią tabletek podjęzykowych o niskiej zawartości buprenorfiny w jednostce i refundowane w leczeniu bólu oraz produkty Transtec® w postaci systemów transdermalnych również refundowane w leczeniu bólu). Niemniej jednak brak naloksonu wyklucza możliwość wpisania wnioskowanej technologii do grupy 152.3 lub 152.4, gdyż jego funkcja zapobiegająca niewłaściwemu stosowaniu (zniechęcenie do używania leku dożylnie) może stanowić ważny aspekt terapeutyczny leczenia pacjentów uzależnionych od opioidów (zmniejszony dostęp do opioidu mogącego wywołać efekt narkotyczny; pacjent nie ma "pod ręką" takiego specyfiku).
Taki sam zakres wskazań objętych refundacją leków we wspólnej grupie	<b>Kryterium niespełnione.</b> Nie są refundowane preparaty do stosowania w analizowanym wskazaniu w ramach Wykazu [39]
Podobna skuteczność leków we wspólnej grupie	<b>Kryterium częściowo spełnione.</b> Należy sądzić, iż zastosowanie takiej samej dawki buprenorfiny i produktu Suboxone będzie wiązać się z takimi samymi efektami klinicznymi przy założeniu takich samych warunków ich podawania [41]
Droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny – oddzielna grupa	<b>Kryterium częściowo spełnione/niespełnione.</b> Podobna droga podawania względem produktu z grupy 152.3 oraz odrębna droga podawania względem produktu z grupy 153.4 - brak jednoznacznych danych na temat wpływu drogi podawania na efekt terapeutyczny [41]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i z perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Suboxone® (buprenorfina i nalokson) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od narkotyków opioidowych w warunkach polskich. Wykaz refundowanych leków, środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych.



Ustawowe kryteria kwalifikacji - art. 15 ust. 2 i 3 [29]	Aspekty związane z refundacją Suboxone®
Podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny pomimo odmiennych mechanizmów działania leków we wspólnej grupie	<b>Kryterium niespełnione.</b> Wszystkie produkty (Suboxone®, Bunondol®, Transtec®) zawierają taką samą substancję czynną - buprenorfinę. Dodatek naloksonu w produkcie Suboxone® nie wpływa na mechanizm działania leku, ale może mieć znaczenie socjologiczne i psychologiczne (brak sprzedaży leku Suboxone na "czarnym rynku"; brak efekty narkotycznego u pacjenta nadużywającego wnioskowanej technologii; zniechęcenie do używania leku dożylnie).

Na podstawie przytoczonych aspektów (przede wszystkim: brak finansowania ze środków publicznych w ramach Wykazu [39] leków w analizowanym wskazaniu; dodatek naloksonu może mieć istotne znaczenie socjologiczne i psychologiczne) w opracowaniu uwzględniono osobną grupę limitową.

Kwalifikacji do kategorii odpłatności świadczeniobiorcy dokonano z uwzględnieniem zapisów art. 14 ustawy o refundacji leków [29].

Kategoria „bezpłatne” dotyczy „leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego” (art. 14. ust 1 pkt 1 ustawy [29]).

Zarejestrowane i wnioskowane wskazanie dla produktu Suboxone® obejmuje: „leczenie substytucyjne uzależnienia od narkotyków opioidowych, w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego. Celem dodania naloksonu jest zniechęcenie do używania leku dożylnie, niezgodnie z zaleceniami. Leczenie jest przeznaczone dla dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 15 lat, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie” [88].

Wnioskowany sposób refundacji uwzględnia część A1 Wykazu leków refundowanych (inny sposób refundacji niż w ramach programu lekowego) i dotyczy jednostki chorobowej nie wskazanej w art. 14. ust 1 pkt 1 ustawy [29], skutkiem czego odrzucono kategorię „bezpłatne” dla wnioskowanej technologii.

Okres podawania wnioskowanej technologii wynosi więcej niż 30 dni (leczenie z definicji przewlekłe), co pozwala wykluczyć odpłatność 50% zgodnie z art. 14 ust. 1 pkt. 2 lit. c i pkt 3 [29].

Kwalifikacja do odpłatności „ryczałt” lub 30% przebiega przy uwzględnieniu kosztu miesięcznej terapii (30 DDD) dla świadczeniobiorcy przy uwzględnieniu 30% odpłatności [29].

Zgodnie z [167] minimalne wynagrodzenie za pracę w 2015 roku wynosi 1750 PLN; 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę wynosi: 87,50 PLN.

Na podstawie sugerowanych cen zbytu netto uzyskanych od Zamawiającego ustalono, że miesięczny koszt stosowania wnioskowanej technologii przy uwzględnieniu w/w warunków

[REDACTED]

Zgodnie z informacjami uzyskanymi od Wnioskodawcy oraz ekspertów klinicznych uczestniczących w badaniu kwestionariuszowym ww. zmiana pozwoli rozszerzyć dostęp do wnioskowanej technologii w warunkach polskich.

Na uwagę zasługuje, że w chwili obecnej stosowanie wnioskowanej technologii w warunkach ambulatoryjnych z wysokim prawdopodobieństwem nie jest dozwolone [45], [130], [131]. Tym samym w analizie ekonomicznej założono, że wpisanie wnioskowanej technologii do Wykazu będzie poprzedzone odpowiednimi zmianami w aktach prawnych. Firma Reckitt Benckiser (Poland) S.A. proponuje odpowiednie zmiany w obowiązujących aktach prawnych, które zostały dołączone do niniejszego opracowania [159].

Szczegółowe informacje na temat wnioskowanej technologii oraz sposobu jej finansowania zamieszczono w Analizie problemu decyzyjnego [40]. Podsumowanie tych aspektów przedstawiono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [169].

## **2.2. Oceniana technologia**

### **2.2.1. Charakter ocenianej interwencji**

Wnioskowaną technologię stanowi stosowanie produktu leczniczego Suboxone<sup>®</sup> (buprenorfina i nalokson w stosunku masowym 4:1 w postaci tabletek podjęzykowych; kody EAN: 5909990043088 i 5909990043101) wśród pacjentów z analizowanej populacji, w warunkach ambulatoryjnych – z uwzględnieniem obrotu aptecznego.

Szczegółowe informacje na temat wnioskowanej technologii zamieszczono w Analizie problemu decyzyjnego [40].

### 2.2.2. Dawkowanie ocenianej interwencji

Zdefiniowana dzienna dawka (ang. *defined daily dose*; DDD) kombinacji buprenorfiny i naloksonu (ATC N07BC51) stosowanej w leczeniu substytucyjnym wynosi 8 mg buprenorfiny i jest taka sama jak DDD buprenorfiny podawanej w monoterapii (ATC N07BC01) [30], [31].

Dawkowanie wnioskowanej technologii określono na podstawie wyników badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 5 ekspertów klinicznych (por. rozdział 12.1.).

[REDACTED]

Przedstawione informacje zbieżne są z opinią lekarzy i pielęgniarek uczestniczącym w badaniu INSIGHT (*International Survey Informing Greater Insights in Opioid Dependence Treatment*) przeprowadzonym w warunkach polskich w 2012 roku [101] (badaniu analogicznym do EQUATOR przeprowadzonym w krajach Europy Zachodniej przeprowadzonym w latach 2009 – 2012 [102]-[105]). Na podstawie badania INSIGHT ustalono, że mediana dawki buprenorfiny stosowanej w analizowanym wskazaniu wynosi 8,0 mg/d przy uwzględnieniu odpowiedzi lekarzy (średnia 22,67 mg/d, zakres: 3 mg/d – 75 mg/d; tylko od 6 z 29 lekarzy uzyskano informacje w tym zakresie) oraz 4,5 mg/d przy uwzględnieniu odpowiedzi pielęgniarek (średnia 6,58 mg/d, zakres: 0 mg/d – 30 mg/d; tylko od 12 z 29 pielęgniarek uzyskano informacje w tym zakresie) [101].

Uwzględnione w analizie dawkowanie jest wyższe od dawkowania przedstawionego w jedynym badaniu klinicznym przeprowadzonym w warunkach polskich [65]. W ramach krótkoterminowego badania bez grupy kontrolnej obserwowano 15 pacjentów poddawanych terapii buprenorfiną w dawce z zakresu od 2,8 mg/d do 7,2 mg/d [65].

Mając na celu uwzględnienie aktualnych danych dotyczących praktyki klinicznej w Polsce w ramach analizy podstawowej dawkowanie ustalono na poziomie dawkowania określonego z wykorzystaniem aktualnego źródła informacji (wyników badania kwestionariuszowego przeprowadzonego w 2013 roku), które zostało potwierdzone przez dane WHO.

### 2.2.3. Warunki stosowania ocenianej interwencji

W opracowaniu uwzględniono warunki stosowania ocenianej interwencji zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2013 roku [130].

Generalnie wspomniane rozporządzenie zakłada stosowanie leku substytucyjnego z podaniem wyłącznie w lokalizacji do momentu zakończenia 6 miesięcy leczenia substytucyjnego lub wcześniej jeżeli zgodnie z opinią lekarza prowadzącego terapię pacjent jest predysponowany do leczenia z wydaniem leku do domu.

Zgodnie z wynikami badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 5 ekspertów klinicznych

[REDACTED]

[REDACTED]

Mając na uwadze dostępne dane kliniczne [41], założenia opublikowanej analizy ekonomicznej [86] a także zapisy Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2013 roku [130] w ramach analizy wrażliwości założono, że wszyscy pacjenci którzy zostali leczeni substytucyjnie produktem Suboxone<sup>®</sup> przez okres 6 miesięcy kwalifikują się do jego stosowania w warunkach ambulatoryjnych (por. parametr 26. z Tabela 15.). W ramach analizy wrażliwości założono, że przez pierwszych 6 miesięcy pacjent z analizowanej populacji musi być skutecznie leczony w ramach programu leczenia substytucyjnego NFZ (z wykorzystaniem preparatu buprenorfiny, w tym Suboxone<sup>®</sup>, rozliczanym w ramach świadczeń 5.15.22.0000024 lub ewentualnie 5.15.22.0000025). W analizie wrażliwości założono, że dopiero po zakończeniu wspomnianego okresu pacjent stosujący się do zaleceń programu może skorzystać z leczenia za pośrednictwem aptek.

W ramach leczenia ambulatoryjnego (Suboxone® w części A1 Wykazu [39]) [REDACTED]

[REDACTED]

Na podstawie wyników badania kwestionariuszowego ustalono, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### 2.3. Opcjonalne technologie

#### 2.3.1. Charakter opcjonalnych interwencji

Zgodnie z wynikami badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 5 ekspertów klinicznych w 2013 roku (por. rozdział 12.1.), wynikami badania INSIGHT przeprowadzonego wśród 58 pacjentów leczonych substytucyjnie w Polsce w 2012 roku [101] a także informacjami przedstawionymi w bazie Europejskiego Centrum Monitorowania Narkotyków i Narkomanii (ang. *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction*; EMCDDA) z 2010 roku [129] [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



W ramach Analizy problemu decyzyjnego [40] do opcjonalnych technologii zakwalifikowano stosowanie buprenorfiny (w produktach bez dodatku naloksonu) oraz placebo (brak leczenia substytucyjnego).

Żadne z produktów leczniczych zawierających buprenorfinę dopuszczonych do obrotu w Polsce nie posiada zarejestrowanych wskazań do stosowania w analizowanym wskazaniu. Uwzględnienie tego schematu w ramach Analizy klinicznej [41] miało na celu wyłącznie ocenę efektywności klinicznej wnioskowanej technologii w odniesieniu do samej buprenorfiny i co jest z tym związane ocenę możliwości wykorzystania efektywności praktycznej leczenia substytucyjnego buprenorfiną raportowaną najczęściej bez wskazania produktu, tj. bez wskazania czy stosowanym lekiem jest np. Subutex<sup>®</sup> zawierający buprenorfinę w postaci tabletek podjęzykowych czy Suboxone<sup>®</sup> zawierający buprenorfinę i nalokson w postaci tabletek podjęzykowych (por. informacje przedstawione w rozdziale 2.5.).

Niemniej jednak zgodnie z sugestiami analityków AOTMiT (13 maja 2015 roku, Warszawa) w opracowaniu uwzględniono stosownie preparatów buprenorfiny w ramach programu leczenia substytucyjnego NFZ (stosowanie preparatów buprenorfiny zgodnie z aktualnie obowiązującymi warunkami).

Mając na uwadze możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora, do grona opcjonalnych technologii zakwalifikowano także placebo (brak leczenia substytucyjnego) [40], [41].

Zgodnie z wynikami badania [120] udostępnienie leczenia buprenorfiną (w tym głównie Suboxone<sup>®</sup>) nie jest związane z napływem pacjentów wcześniej nieleczonych. Co więcej w chwili obecnej Suboxone<sup>®</sup> może być stosowany w warunkach polskich w ramach programu leczenia substytucyjnego NFZ.

Na uwagę zasługuje, że do grona komparatorów nie zakwalifikowano produktu Subutex<sup>®</sup>, gdyż zgodnie z [160] od 2013 roku nie jest on dopuszczony do obrotu w Polsce.

Na podstawie różnic w zarejestrowanych wskazaniach do stosowania ocenianego leku [88] oraz w kryteriach włączenia pacjenta do leczenia substytucyjnego [130] w ramach niniejszej analizy uwzględniono także pacjentów w wieku poniżej 18 roku życia (por. rozdział 2.4.).

W przypadku zmiany aktu prawnego regulującego leczenie substytucyjne w Polsce należy się spodziewać, iż rozszerzenie docelowej populacji o pacjentów w wieku od 15 do 18 roku życia dotyczyć będzie również metadonu (nie występują ograniczenia wieku w zarejestrowanych wskazaniach do stosowania tej substancji czynnej [158]). W chwili obecnej możliwe jest stosowanie leczenia substytucyjnego u osób nieletnich wyłącznie w uzasadnionych przypadkach [130].

Z uwzględnieniem powyższych aspektów porównanie z placebo lub brakiem leczenia substytucyjnego zakwalifikowano, jako niewłaściwe dla analizowanego problemu decyzyjnego i schemat placebo wykluczono z etapu oceny zasadności rozszerzenia dostępu do wnioskowanej technologii.

Tym samym w ramach niniejszej analizy uwzględniono jedyne opcjonalne technologie refundowane – stosowanie metadonu w postaci roztworu doustnego lub preparatów buprenorfiny (np. Bunondol® lub Suboxone®) w ramach programu leczenia substytucyjnego NFZ przeprowadzanego w wyspecjalizowanych ośrodkach leczenia uzależnień (kod zakresu świadczeń 04.1740.008.02).

Mając na uwadze opinie ekspertów uczestniczących w badaniu kwestionariuszowym (por. rozdział 12.1.)

[Redacted content]

Szczegóły dotyczące wyboru komparatorów przedstawiono w przeprowadzonej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. Analizie problemu decyzyjnego [40].



### 2.3.2. Dawkowanie technologii opcjonalnych

Analogicznie jak w przypadku wnioskowanej technologii w ramach analizy podstawowej dawkowanie opcjonalnej technologii refundowanej ustalono na podstawie wyników badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 5 ekspertów klinicznych w 2013 roku (por. rozdział 12.1.).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Dawkowanie buprenorfiny stosowanej w ramach opcjonalnych technologii ustalono na takim samym poziomie jak w przypadku wnioskowanej technologii.

Na uwagę zasługuje, że w ramach analizy nie korelowano wysokości kosztu leczenia substytucyjnego z wysokością dawkowania, przy uwzględnieniu stałej, regulowanej odpowiednim Zarządzeniem Prezesa NFZ wyceny punktowej osobodnia leczenia w ramach programu leczenia substytucyjnego NFZ. Przedstawione dawkowanie wpływa wyłącznie na wyniki zdrowotne pacjentów z analizowanej populacji (retencję na leczeniu określoną w ramach wariantu uwzględniającego meta-regresję dostępnych danych klinicznych; por. rozdziały: 3.5. i 3.6.).

### 2.3.3. Warunki stosowania technologii opcjonalnej

W opracowaniu uwzględniono warunki stosowania komparatorów (metadonu, buprenorfiny) w analizowanym wskazaniu zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2013 roku [130].

Generalnie wspomniane rozporządzenie zakłada stosowanie leku substytucyjnego z podaniem wyłącznie w lokalizacji do momentu zakończenia 6 miesięcy leczenia substytucyjnego lub wcześniej, jeżeli zgodnie z opinią lekarza prowadzącego terapię pacjent jest predysponowany do leczenia z wydaniem leku do domu.

Zgodnie z wynikami badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 5 ekspertów klinicznych

[REDACTED]

[REDACTED]

## 2.4. Charakterystyka i wielkość populacji docelowej

Charakter analizowanej populacji został określony w oparciu o zarejestrowane wskazania do stosowania produktu leczniczego Suboxone® [88], charakteru pacjentów dla których umożliwiono leczenie substytucyjne w Polsce [130], [131] oraz zakres wnioskowanego wskazania, które w pełni pokrywa się z zarejestrowanym wskazaniem [88].

Zarejestrowane wskazanie do stosowania ocenianego leku obejmuje: „leczenie substytucyjne uzależnienia od narkotyków opioidowych, w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego. Celem dodania naloksonu jest zniechęcenie do używania leku dożylnie, niezgodnie z zaleceniami. Leczenie jest przeznaczone dla dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 15 lat, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie” [88].

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 1 marca 2013 roku, do leczenia substytucyjnego kwalifikują się pacjenci którzy: są uzależnieni od opioidów, ukończyli 18 rok życia i wyrazili zgodę na podjęcie leczenia w ramach programu i przestrzeganie jego wymagań. Niemniej jednak w uzasadnionych przypadkach Rozporządzenie dopuszcza leczenie substytucyjne osób nieletnich[130].

Zgodnie z wynikami badania kwestionariuszowego (por. rozdział 12.1.) w chwili obecnej żaden pacjent w wieku poniżej 18 roku życia nie jest poddawany leczeniu substytucyjnemu.

Na tej podstawie należy przypuszczać, że populację docelową stanowią przede wszystkim pacjenci dorośli.

Na podstawie wyników badania INSIGHT ustalono, że standardowy wiek pacjenta leczonego substytucyjnie w danym momencie 2012 roku, bez względu na czas terapii (łącznie wśród pacjentów kontynuujących leczenie i pacjentów rozpoczynających leczenie w 2012 roku), wynosi 37 lat [101].

Informacje z badania [65] wskazują, że średni wiek pacjentów rozpoczynających leczenie buprenorfiną w warunkach polskich wynosi 27 lat, co oznacza około 10 letnie przesunięcie pomiędzy wiekiem rozpoczęcia leczenia a wiekiem standardowego pacjenta leczonego w 2012 roku. Wynikać to może albo z różnicy w wieku pacjentów wybierających buprenorfinę albo ze średniej długości uzależnienia u pacjentów z analizowanej populacji (wśród 58 pacjentów włączonych do badania INSIGHT w 2012 roku leczono głównie pacjentów z wykorzystaniem metadonu [101]).

Mając na uwadze ww. aspekty średni wiek pacjenta rozpoczynającego leczenie określono na poziomie wyników badania [65].

Odsetek kobiet ustalono również z uwzględnieniem wyników badania [65] (40%), jednak w tym przypadku dane zostały potwierdzone przez wyniki badania INSIGHT z Polski (33%) [101].

Zgodnie z informacjami przedstawionymi przez EMCDDA w Polsce żyje około 27 000 uzależnionych od opioidów (zakres: 25 000 - 29 000; rozpowszechnienie: 1,01, zakres: od 0,93 do 1,08 na 1000 osób z populacji generalnej; dane z 2005 roku) [133].

Badanie przeprowadzone w 2009 roku wskazuje, z wykorzystaniem takiej samej metody jak przy szacowaniu ww. danych, niższą liczbę uzależnionych od opioidów wynoszącą 15 119, zakres: 10 444 –19 794 [136].

Zgodnie z wynikami badania przeprowadzonego w Warszawie w 2009 roku [137]:

- 73,8% ww. pacjentów wyraża gotowość do podjęcia leczenia substytucyjnego (95% CI: 69,4% – 78,0%);
- 66,4% ww. pacjentów wyraża gotowość do podjęcia leczenia substytucyjnego buprenorfiną (95% CI: 61,7% – 71,0%).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zgodnie z Krajowym programem przeciwdziałania narkomanii na lata 2011 – 2016 [138], [139] do końca 2016 roku planowane jest włączenie do leczenia substytucyjnego 25% wszystkich uzależnionych od opioidów, co przekłada się na wielkość populacji pacjentów leczonych substytucyjnie w danym roku z zakresu od [REDACTED]

Wcześniejszy program, w ramach którego przewidziane było osiągnięcie 20% poziomu leczenia substytucyjnego nie został zrealizowany [138], [139].

Szczegóły dotyczące estymacji wielkości analizowanej populacji przedstawiono w przeprowadzonej przez Centrum HTA Sp. z o.o. sp. k. Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [169].

## **2.5. Uwzględnione efekty zdrowotne i wybór źródeł danych klinicznych uwzględnionych w analizie ekonomicznej**

Wnioskowana technologia jest obecna na rynkach europejskich od 2004 roku; w Polsce rozpoczęto stosowanie produktu Suboxone® w 2008 roku [134].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Mając powyższe na uwadze, a także uwzględniając dostępność danych dotyczących efektywności praktycznej buprenorfiny (raportowane dane dotyczące buprenorfiny niezależnie od formy jej podawania) w ramach niniejszej analizy uwzględniono równoważność skuteczności praktycznej zastosowania produktu Suboxone® oraz samej buprenorfiny w odniesieniu do uwzględnionych punktów końcowych badań klinicznych.

Przedstawiony aspekt umożliwił uwzględnienie wyników badań określających efektywność praktyczną zastosowania buprenorfiny w analizowanym wskazaniu, zgodnie z informacjami przedstawionymi w rozdziale 4.12.1. Wytocznych AOTM [1] (efektywność eksperymentalną, określoną na podstawie wyników randomizowanych badań klinicznych dla buprenorfiny lub Suboxone®, wykorzystano w ramach oceny jakościowej dostępnych danych klinicznych i/albo w ramach analizy wrażliwości).

Mając na uwadze możliwość wystąpienia różnic w charakterystyce wejściowej pacjentów obserwowanych w ramach badań na podstawie, których określono efektywność praktyczną porównywanych interwencji, w pierwszej kolejności uwzględniono badania, które uwzględniały ten aspekt (uwzględniono informacje, które w zadowalającym stopniu pozwoliły wyeliminować błąd systematyczny wynikający z różnej charakterystyki pacjentów stosujących buprenorfinę i metadon, tj. wyniki analiz statystycznych uwzględniających charakter pacjentów jako współzmiennę przy ocenie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami, wyniki badań w ramach których przeprowadzono dopasowanie charakterystyk pacjentów i/albo wyniki badań w których zastosowano inne formy adiacji względem potencjalnych różnic w wejściowej charakterystyce pacjentów stosujących porównywane interwencje – informacje uzyskane po korekcie względem czynników zakłócających takich jak różna charakterystyka w punkcie początkowym badania klinicznego).

Wyboru efektów zdrowotnych zastosowania porównywanych interwencji dokonano z uwzględnieniem wymogów Rozporządzenia Ministra Zdrowia [34], opinii ekspertów klinicznych współpracujących przy przygotowaniu niniejszej analizy (por. rozdział 12.1.), wyczerpującego temat modelowania przeprowadzonego przez ekspertów współpracujących z NICE [48] oraz zakresu efektów uwzględnionych w ramach innych opublikowanych analizach ekonomicznych (por. rozdział 6.2.).



W opracowaniu pominięto kilka efektów zdrowotnych zastosowania porównywanych interwencji ze względu na brak możliwości wiarygodnej ich implementacji.

Szczególnie ważnym aspektem dotyczącym oceny zasadności leczenia substytucyjnego przy porównaniu z brakiem leczenia jest redukcja częstotliwości zakażeń związanych z zażywaniem narkotyków (HIV, HCV, czy innych chorób przenoszonych drogą płciową). Jednakże ze względu na brak wiarygodnych danych, analiza ekonomiczna uwzględniająca ten aspekt nie została przeprowadzona. Co więcej mając na uwadze brak wiarygodnych danych istnieje wysokie ryzyko błędów systematycznych przy próbie implementacji tych efektów zdrowotnych.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego [41] nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych stwierdzających jednoznacznie wyższość wnioskowanej technologii nad opcjonalną technologią refundowaną. Na podstawie wyników badań eksperymentalnych porównujących stosowanie Suboxone® w analizowanym wskazaniu w odniesieniu do stosowania metadonu lub buprenorfiny nie stwierdzono przewagi klinicznej żadnej z porównywanych opcji [41].

Dostępne dane eksperymentalne dla stosowania buprenorfiny (produkty proste i złożone łącznie lub tylko produkty proste) i metadonu wskazują na niższą retencję na leczeniu buprenorfiną [41], [46], [48], [143].

Z drugiej strony dostępne dane dotyczące praktyki klinicznej wskazują wyższą retencję na metadonie [64], [94], [99], [100] lub taką samą retencję po zastosowaniu buprenorfiny i metadonu [53]-[59], [61], [66], [79], [96], [97] (szczegóły w rozdziale 3.6.1. oraz w arkuszu „*Retention*” modelu dołączonego do niniejszego opracowania).

Analogicznie, istnieją przeciwstawne dowody w zakresie porównania śmiertelności pacjentów leczonych substytucyjnie metadonem i buprenorfiną (szczegóły w rozdziale 3.6.1. oraz w arkuszu „*Mortality*” modelu dołączonego do niniejszego opracowania), niemniej jednak z przewagą dowodów naukowych potwierdzających niższą śmiertelność pacjentów poddawanych terapii substytucyjnej buprenorfiną (w tym produktem Suboxone®) – dane dotyczą pacjentów kontynuujących leczenie substytucyjne.

Na podstawie wyników badań bezpośrednio porównujących jakość życia pacjentów z analizowanej populacji również nie można jednoznacznie stwierdzić istotnej statystycznie przewagi wnioskowanej technologii (lub ogólnie – buprenorfiny) nad metadonem [73], [79], [84], [89], [90].

W przypadku częstotliwości dokonywania zbrodni przez pacjentów z analizowanej populacji tylko jedno, nieopublikowane źródło odnosi się do porównania Suboxone® i metadonu [84].

Na uwagę zasługuje również, że odnaleziono dodatkowo informacje świadczące, iż warunki leczenia substytucyjnego również przekładają się na efekt kliniczny. Na podstawie wyników badania z Niemiec [58] ustalono, że leczenie w warunkach ambulatoryjnych może wiązać się z wyższą retencją niż leczenie w wyspecjalizowanych ośrodkach medycznych (z podaniem leku w lokalizacji). Niemniej jednak brakuje informacji stwierdzających, że wyniki w/w badania dotyczyć będą również przeprowadzonego porównania dotyczącego warunków polskich (leczenie ambulatoryjne vs. program leczenia substytucyjnego NFZ). Wyższą retencję na leczeniu ambulatoryjnym uwzględniono wyłącznie

ze względu na konserwatywny efekt tego założenia (wyższa retencja obniża opłacalność wnioskowanej technologii) - założenie testowane w ramach analizy wrażliwości.

Mając powyższe aspekty na uwadze, w ramach niniejszej analizy przy ocenie różnic w skuteczności porównywanych interwencji dla każdego punktu końcowego przeprowadzono postępowanie składające się z następujących etapów:

- przeprowadzona na etapie Analizy klinicznej identyfikacja badań oceniających różnice w danym punkcie końcowym [41] (w opracowaniu wykorzystano również zidentyfikowane na etapie Analizy klinicznej opublikowane przeglądy systematyczne, w tym: [46], [48], [143]),
- ocena możliwości przeprowadzenia syntezy ilościowej tych badań,
- zestawienie dowodów potwierdzających każdą ze wskazanych tez: taka sama skuteczność, wyższa skuteczność metadonu, wyższa skuteczność buprenorfiny przy uwzględnieniu danego punktu końcowego,
- końcowa interpretacja zestawienia i wybór wariantu analizy podstawowej.

Wybór informacji wykorzystanych w ramach analizy podstawowej dokonano z uwzględnieniem następujących kryteriów: odzwierciedlenie warunków polskich leczenia substytucyjnego, informacje na temat skuteczności praktycznej porównywanych interwencji i/albo synteza ilościowa randomizowanych badań klinicznych (warunki eksperymentalne), długości okresu obserwacji.

Szczegółowe informacje na temat poszczególnych efektów zdrowotnych uwzględnionych w opracowaniu przedstawiono w rozdziale 3.6.



---

### 3. Metody przeprowadzenia analizy ekonomicznej

#### 3.1. Strategia analityczna

Strategia analityczna niniejszego opracowania uwzględnia wykonanie analizy ekonomicznej w oparciu o przeprowadzony *de novo* przegląd systematyczny medycznych baz danych w celu określenia efektywności analizowanej interwencji.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. [41].

W ramach analizy efektywności klinicznej, po przeprowadzeniu przeglądu systematycznego medycznych baz danych, zakwalifikowano do analizy wybrane doniesienia naukowe, biorąc pod uwagę ich tematykę i wiarygodność, po czym zestawiono wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla poszczególnych procedur medycznych.

Ocena wiarygodności danych klinicznych została przeprowadzona zgodnie z zasadami Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (ang. *Evidence-Based Medicine*; EBM) [4].

W niniejszej analizie wykorzystano ogólnie akceptowalne metody biostatystyczne i epidemiologiczne [1]-[25], [32], [34], [128].

Wszystkie przedstawione w niniejszym dokumencie meta-analizy przeprowadzono z wykorzystaniem modelu efektu stałego (dla nieistotnej heterogenności danych) lub efektu losowego (DerSimonian-Laird; dla  $p > 0,1$  oceniając testem Q Cochrane).

Raporty z przeprowadzonych meta-analiz (w programie StatsDirect) i meta-regresji (w programie STATA) przedstawiono w Aneksie, rozdziale 12.3. (osobne pliki dołączone do niniejszego opracowania).

Przeprowadzona analiza ekonomiczna zgodna jest z Wytycznymi AOTM dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w Rozporządzeniu [34].

### 3.2. Perspektywa ekonomiczna

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [34] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy:

- płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz
- płatnika za świadczenia medyczne (perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy).

Mając na uwadze, iż wyniki zdrowotne ocenianej technologii medycznej w istotnym stopniu dotyczą nie tylko samego chorego, ale również innych członków społeczeństwa i koszty pośrednie stanowią istotny aspekt przy podejmowaniu decyzji dotyczącej wnioskowanej technologii (por. rozdział 6.2.) w ramach niniejszej analizy uwzględniono również perspektywę społeczną.

W opracowaniu uwzględniono następujące kategorie kosztu pośredniego: koszt utraconej produktywności wynikający z absencji pracowniczej pacjentów lub przedwczesnego zgonu pacjenta oraz koszt dokonanych zbrodni przez pacjentów z analizowanej populacji.

Pominięto koszt absencji pracowniczej opiekunów pacjenta gdyż brakuje dowodów na występowanie tego aspektu a także koszt rent i emerytur ze względu na brak danych i wysoką śmiertelność pacjentów z analizowanej populacji (kilkanaście razy wyższą od osób z populacji generalnej [49], [50], [78]) i wysoce prawdopodobną śmierć pacjenta przed osiągnięciem wieku emerytalnego.

Ponieważ dane dotyczące poszczególnych kategorii kosztu pośredniego wśród polskich pacjentów nie są dostępne, częstotliwość dokonywania przestępstw, częstotliwość absencji pracowniczej i koszty jednostkowe zbrodni zostały określone na podstawie opublikowanych źródeł z innych krajów (ze Stanów Zjednoczonych [111]-[113] i z Wielkiej Brytanii [84]). Stanowi to niewątpliwe ograniczenie skutkiem czego wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy społecznej należy interpretować z ostrożnością (por. rozdział 3.7.4.).

### 3.3. Horyzont czasowy

Zgodnie z wynikami badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 5 ekspertów klinicznych (por. rozdział 12.1.) [REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
Leczenie substytucyjne w Polsce nie ma ograniczeń czasowych [45], [130], [131]; czas leczenia zależy wyłącznie od skłonności do przestrzegania jego zasad przez pacjenta. [REDACTED]  
[REDACTED]

Przewlekły charakter leczenia substytucyjnego sugeruje, że różnice w kosztach i w efektach zdrowotnych stosowania porównywanych interwencji manifestują się przez cały okres terapii. Z drugiej strony wyniki retrospektywnej analizy bazy danych pacjentów uzależnionych od opioidów w Stanach Zjednoczonych świadczą, że stosowanie Suboxone® w analizowanym wskazaniu jest tańsze w trakcie pierwszych 6 miesięcy terapii i tak samo kosztowe w kolejnych miesiącach jak stosowanie metadonu [120].

Różnice w koszcie w trakcie pierwszych 6 miesięcy leczenia potwierdza inna analiza retrospektywna przeprowadzona w ww. warunkach, która wskazuje, że przy uwzględnieniu adiustacji względem wejściowej charakterystyki pacjentów (ang. *case-mix adjustment*) stosowanie buprenorfiny (niezależnie od postaci i produktu) jest tańsze dla płatnika za świadczenia w USA ( $p < 0,001$ ) [121].

Niemniej jednak nawet jeżeli po 6. miesiącu terapii nie występuje istotna różnica w kosztach całkowitych leczenia substytucyjnego buprenorfiną i metadonem, poszczególne składowe koszty całkowitego (w tym koszt leków) pozostaje kosztem różniącym porównywane schematy leczenia.

Zidentyfikowane w ramach przeglądu systematycznego [41] badania kliniczne pozwalają określić efektywność zastosowania porównywanych opcji terapeutycznych w okresie od kilku miesięcy (w przypadku badań randomizowanych) do kilku lat (np. 6 lat [59], 8,4 lata [68], czy 9,2 lata [93]).

Dostępne dowody wskazują, że leczenie substytucyjne może zredukować śmiertelność pacjentów z analizowanej populacji (por. m.in. wyniki przeglądów systematycznych [49], [50]).

Dodatkowo istnieją dowody wskazujące na niższą śmiertelność pacjentów leczonych substytucyjnie buprenorfiną (w tym Suboxone®) w odniesieniu do pacjentów leczonych metadonem (por. rozdział 3.6.), co sugeruje, że różnice w wynikach zdrowotnych zastosowania porównywanych interwencji manifestują się do końca życia pacjenta z analizowanej populacji.

Mając na uwadze przewlekły charakter leczenia substytucyjnego oraz jego wpływ na śmiertelność pacjentów z analizowanej populacji horyzont czasowy analizy podstawowej ustalono na poziomie czasu trwania życia pacjenta z analizowanej populacji.

Techniczny horyzont czasowy ustalono na poziomie maksymalnym (pod względem technicznym) dostępnym w modelu – około 104 lat (w tym okresie więcej niż 99,9999% pacjentów z analizowanej populacji umrze).

Mając na uwadze, iż większość odnalezionych analiz ekonomicznych uwzględniających modelowanie przeprowadzona została w horyzoncie nieprzekraczającym 1 roku (por. rozdział 6.2.)

Horyzont analizy został ustalony na takim samym poziomie zarówno dla kosztów, jak i dla efektów zdrowotnych.

### **3.4. Technika analityczna i punkty końcowe analizy ekonomicznej**

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono różnice w efektach zdrowotnych zastosowania porównywanych interwencji (por. rozdział 2.5.).

Dostępne źródła wskazują, że leczenie substytucyjne może przełożyć się na istotne różnice w długości trwania życia i długości trwania życia skorygowanego o jakość (por. informacje przedstawione w rozdziałach: 2.5. i 3.3.).

Co więcej uwzględnione w opracowaniu stany kliniczne mają istotny wpływ na jakość życia pacjentów z analizowanej populacji (por. rozdział 3.6.2.).

Na tej podstawie w ramach niniejszego opracowania przeprowadzono analizę kosztów-efektywności uwzględniającą jako wyniki zdrowotne:

- lata życia (LY; typowa analiza kosztów-efektywności),
- lata życia skorygowane o jakość (QALY; analiza kosztów-użyteczności).

Mając na uwadze brak randomizowanych badań klinicznych wykazujących jednoznacznie wyższą wnioskowaną technologii nad opcjonalnymi technologiami refundowanymi w ramach niniejszej analizy ekonomicznej przeprowadzono również estymację bezwzględnych współczynników kosztów-użyteczności (przedstawiono kalkulacje o których mowa w §5 ust 6 Rozporządzenia [34]).

Przeprowadzenie wspomnianych typów analiz ekonomicznych zgodne jest z rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją [34].

Próg opłacalności (koszt uzyskania jednostki dodatkowego efektu zdrowotnego określający skłonność do zapłaty za uzyskane efekty kliniczne) został w ramach niniejszej analizy ustalony na poziomie 119 577 PLN (por. rozdział 12.2.).

Wnioskowanie oparto na wynikach analizy kosztów-użyteczności i zestawienia bezwzględnych współczynników kosztów-użyteczności (wyniki uwzględniające QALY), zgodnie z [34].

Przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę kosztów-efektywności oraz analizę kosztów-użyteczności.

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono pod postacią:

- zestawienia kosztów-konsekwencji (zgodnie z § 5 ust 2 pkt 1 rozporządzenia [34]),
- różnicy w koszcie całkowitym i efektach zdrowotnych pomiędzy porównywanymi interwencjami,
- ilorazu kosztów-użyteczności stosowania porównywanych interwencji we wnioskowanym wskazaniu (zgodnie z § 5 ust 6 pkt 1 i pkt 2 rozporządzenia [34]),
- kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (ICUR; zgodnie z § 5 ust 2 pkt 2 rozporządzenia [34]),
- cenę zbytu netto o której mowa w § 5 ust 2 pkt 4 lub ust 4 rozporządzenia [34],
- cenę zbytu netto przy której iloraz kosztów-użyteczności wnioskowanej technologii nie jest wyższy od najniższego ilorazu kosztów-użyteczności określonego dla opcjonalnej technologii (zgodnie z § 5 ust 6 pkt 3 rozporządzenia [34]).

Przy obliczeniach, o których mowa w § 5 ust 2 pkt 4 i ust 4 rozporządzenia [34], uwzględniono współczynnik inkrementalnej korzyści monetarnej netto (ang. *incremental net monetary benefit*; INMB), którego wartość obliczana jest ze wzoru:

$$INMB = \Delta E \cdot \lambda - \Delta C$$

gdzie:

INMB – inkrementalny współczynnik monetarnej korzyści netto,

$\Delta E$  – różnica w efektach zdrowotnych porównywanych technologii medycznych (QALY),

$\Delta C$  – różnica w kosztach porównywanych technologii medycznych,

$\lambda$  - próg opłacalności.

Wartość INMB wyższa od 0 sugeruje opłacalność ocenianej interwencji w porównaniu do komparatora ze wskazanej perspektywy ekonomicznej, co jest tożsame z wartością ICUR niższą od wysokości progę.

Powyższe wartości wykorzystano również w ramach analizy wartości uzyskanych informacji (ang. *value of information*) pozwalającej przeprowadzić optymalizację alokacji zasobów wśród osób z analizowanej populacji przy uwzględnieniu wyników symulacji z probabilistycznej analizy wrażliwości (por. rozdział 12.2.2.).

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wszystkie ww. punkty końcowe analizy. Dodatkowo wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (10 000 symulacji) przedstawiono z uwzględnieniem:

- estymacji punktowej wyniku analizy i estymacji przedziałowej (95% obustronny przedział ufności),
- prawdopodobieństwa zdarzenia, że wnioskowana technologia jest kosztowo-efektywna lub kosztowo-użyteczna w odniesieniu do wskazanego komparatora i z wybranej perspektywy ekonomicznej oraz
- krzywych akceptowalności kosztów-efektywności i krzywych akceptowalności kosztów-użyteczności dla każdej z rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych (wygenerowano krzywe z uwzględnieniem wszystkich interwencji; obliczenia dotyczące identyfikacji optymalnej interwencji oparto na zasadzie minimalizacji wartości współczynnika korzyści monetarnej netto; ang. *net monetary benefit*; NMB).

Probabilistyczna analiza wrażliwości z perspektywy społecznej nie została przeprowadzona ze względu na brak informacji dotyczących zakresu zmienności parametrów związanych z kosztami pośrednimi (por. rozdział 3.7.4.).

### 3.5. Modelowanie

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono modelowanie pozwalające określić długoterminowe efekty zdrowotne i koszty porównywanych interwencji z wybranej perspektywy ekonomicznej w warunkach praktyki klinicznej, w horyzoncie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji (por. rozdział 3.3.).

Powody przeprowadzenia modelowania [1]:

---

- konieczność określenia lat życia oraz lat życia skorygowanych o jakość [34] (por. rozdział 3.4.),
- precyzyjna ocena zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji,
- odzwierciedlenie przebiegu leczenia substytucyjnego w Polsce przy braku dostępnych danych klinicznych dotyczących warunków polskich.

Przeprowadzone modelowanie pozwoliło określić, wysokość zużycia zasobów medycznych po zastosowaniu porównywanych interwencji oraz długość życia pacjenta z analizowanej populacji wyrażonego, jako liczba lat życia i liczba lat życia skorygowanego o jakość (QALY).

W opracowaniu wykorzystano standardowy model Markowa (zamknięty, kohortowy) z długością cyklu ustaloną na poziomie jednego miesiąca.

Wspomnianą długość cyklu ustalono w oparciu o:

- dostępne informacje z zakresu efektywności klinicznej porównywanych interwencji,
- okres trwania modelowanych zdarzeń klinicznych (w ciągu jednego miesiąca wszystkie modelowane zdarzenia zostaną zakończone).

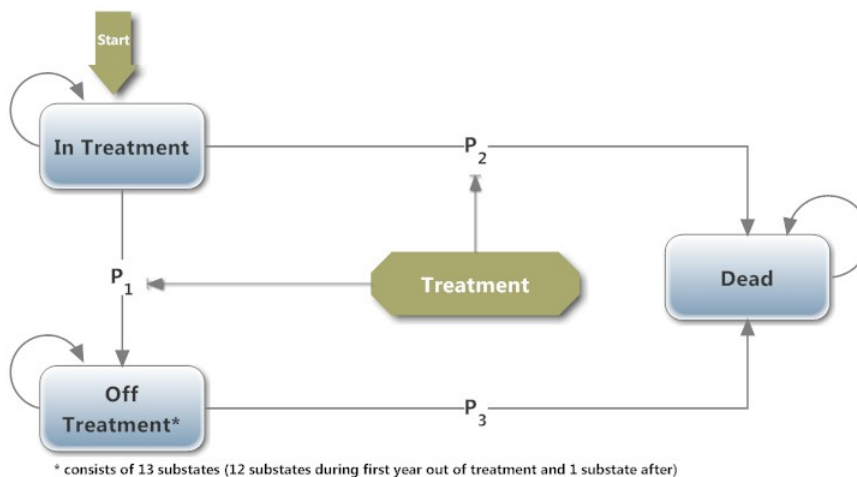
Wykorzystany w niniejszej analizie model Markowa znajduje zastosowanie w ekonomicznej ocenie procedur medycznych, szczególnie w sytuacji, gdy dotyczą postępowania w ramach chorób, w których terapia jest długotrwała.

Najczęściej modele Markowa służą do symulowania przebiegu klinicznego oraz konsekwencji kosztowych chorób przewlekłych i nawracających. Okres trwania choroby dzieli się na stany, którym następnie przypisane są wartości prawdopodobieństw dla przejść z jednego stanu do drugiego oraz koszty związane z przebywaniem w danym stanie. Przypisując każdemu ze stanów koszt i użyteczność, a następnie rozwijając model w serię cykli, można oszacować długoterminowe koszty i wyniki kliniczne związane z leczeniem danego schorzenia.

Wykorzystany w opracowaniu model decyzyjny cechuje:

- brak stochastyczności – w ramach analizy podstawowej wykorzystano modelowanie deterministyczne, jednak w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono modelowanie probabilistyczne z uwzględnieniem zmienności wszystkich parametrów niepewnych,
- brak statyczności (uwzględniono zmienne w czasie prawdopodobieństwa wystąpienia analizowanych zdarzeń),
- agregacja (pacjenci z rozpatrywanych grup są przypisani poszczególnym stanom zdrowia, bez rozpatrywania losów każdego pacjenta z osobna),
- ciągłość (zdarzenia mogą wystąpić w dowolnym okresie),

- nieliniowość oraz rozpatrywanie losów pacjentów z jednej kohorty (model zamknięty). Uproszczony schemat modelu z zaznaczonym wpływem porównywanych interwencji i macierzą przejść między stanami przedstawiono na rysunku poniżej.



Transition matrix:

		To state		
		In Treatment	Off Treatment	Dead
From state	In Treatment	$1 - P_1 - P_2$	$P_1$	$P_2$
	Off Treatment	0	$1 - P_3$	$P_3$
	Dead	0	0	1

Rysunek 1. Schemat modelu decyzyjnego.



Opis uwzględnionych w opracowaniu stanów przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 2. Opis stanów uwzględnionych w niniejszym opracowaniu.**

Akronim	Opis
<i>In Treatment</i>	Stan skupiający pacjentów poddawanych leczeniu substytucyjnemu z wykorzystaniem jednej z porównywanych interwencji
<i>Off Treatment</i>	Stan skupiający pacjentów po zakończeniu leczenia substytucyjnego niezależnie od powodu; w celu śledzenia czasu jaki upłynął od zakończenia leczenia substytucyjnego wśród tych pacjentów stan podzielono na 13 podstanów: 12 podstanów skupiających pacjentów w każdym miesiącu pierwszego roku od zakończenia leczenia i jeden stan skupiający pacjentów w kolejnych cyklach od zakończenia leczenia substytucyjnego
<i>Dead</i>	Stan skupiający pacjentów zmarłych niezależnie od przyczyny

Model został stworzony na potrzeby oceny zasadności:

- wzrostu wyceny punktowej świadczeń Programu leczenia substytucyjnego NFZ (scenariusz 1. problemu decyzyjnego – por. arkusz „*Main assumptions*”),
- wpisania wnioskowanej technologii do Wykazu refundowanych leków, środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych (scenariusz 3. problemu decyzyjnego – por. arkusz „*Main assumptions*”) oraz
- obydwu ww. scenariuszy (scenariusz 2. problemu decyzyjnego – por. arkusz „*Main assumptions*”).

W niniejszym rozdziale opisano wszystkie aspekty związane z wszystkimi ww. scenariuszami z zaznaczeniem, które dotyczą wyłącznie jednego z ww. scenariuszy. Raport sporządzono przy uwzględnieniu wpisania wnioskowanej technologii do Wykazu refundowanych leków, środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych (scenariusz 3. problemu decyzyjnego z arkusza „*Main assumptions*”; Użytkownik nie ma możliwości zmiany scenariusza – dane wrażliwe składające się na inny problem decyzyjny).

Pacjent z każdej z analizowanych grup wprowadzana jest do modelu Markowa poprzez stan „*In Treatment*”. W kolejnych cyklach pacjent może zmienić stan na inny („*Off Treatment*”), pozostać w obecnym lub przejść do stanu absorpcyjnego „*Dead*”. Ze stanu „*Off Treatment*” pacjent może przejść wyłącznie do stanu absorpcyjnego „*Dead*” (nie modelowano ponownego rozpoczęcia terapii wśród pacjentów po jej zakończeniu, analogicznie jak w przypadku wszystkich opublikowanych analiz ekonomicznych – por. rozdział 6.2.).

W modelu rozpatrywano losy hipotetycznych pacjentów z dwóch kohort różniących się schematem terapeutycznym w momencie włączenia do obserwacji (za punkt początkowy przyjęto rozpoczęcie

leczenie substytucyjnego w każdej z grupie wśród pacjentów z analizowanej populacji bez uwzględniania żadnych założeń związanych z historią terapii wśród tych pacjentów).

W celu określenia punktów końcowych analizy ekonomicznej, tj. lat życia, lat życia skorygowanych o jakość, liczby dni terapii, każdą z grup różniących się schematem postępowania osobno poddawano obserwacji przez zdefiniowany okres (od momentu włączenia do modelu do momentu zakończenia okresu obserwacji; por. rozdział 3.3.).

Liczebność wszystkich grup ustalono na takim samym poziomie w punkcie początkowym (1 pacjent). Charakterystyka pacjentów w punkcie początkowym analizy była taka sama w każdej grupie (por. rozdział 2.4).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Przedstawione wartości określono na podstawie wyników badania EQUATOR dla punktu końcowego uwzględniającego użytkowanie heroiny [104]. Przedstawione informacje są zbieżne z wynikami badania INSIGHT (26 z 58 pacjentów wstrzykuje leki, z czego 52 leczonych było metadonem) [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Każdemu stanowi przypisano koszt (por. rozdział 3.7.) i jakość życia w cyklu (por. rozdział 3.6.2.).

W ramach modelowania uwzględniono następujące prawdopodobieństwa przejść między stanami:

- zależne od wieku prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu wśród pacjentów z analizowanej populacji poddawanych leczeniu substytucyjnemu (prawdopodobieństwo  $P_2$  z Rysunek 1.),
- zależne od czasu leczenia substytucyjnego u pacjenta prawdopodobieństwo zaprzestania leczenia z powodów innych niż zgon (prawdopodobieństwo  $P_1$  z Rysunek 1.),
- zależne od wieku i zależne od czasu jaki upłynął od zakończenia terapii prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu wśród pacjentów z analizowanej populacji po zakończeniu leczenia substytucyjnego (prawdopodobieństwo  $P_3$  z Rysunek 1.).

Zależne od wieku prawdopodobieństwo bazowe wystąpienia zgonu wśród pacjentów z analizowanej populacji określono na podstawie prawdopodobieństwa zgonu osób z populacji generalnej Polski w 2013 roku [71].

Na podstawie informacja z tablic trwania życia i odsetka kobiet w analizowanej populacji (por. parametr 5. z Tabela 15.) określono wypadkowe prawdopodobieństwo zgonu w cyklu wśród osób z populacji generalnej ze strukturą płci taką jak wśród pacjentów z analizowanej populacji.

Prawdopodobieństwo zgonu pacjenta z analizowanej populacji w trakcie leczenia substytucyjnego będącego w wieku z zakresu od 0 do 100 lat określono z wykorzystaniem następującego przekształcenia [6]:

$$p_{uzależnieni} = 1 - (1 - p_{generalne})^{SMR}$$

gdzie:

$p_{uzależnieni}$  - to roczne prawdopodobieństwo zgonu wśród pacjentów z analizowanej populacji w danym wieku,

$p_{generalne}$  - to wypadkowe prawdopodobieństwo zgonu osoby z populacji generalnej Polski w 2011 roku w cyklu (przy uwzględnieniu struktury płci z analizowanej populacji),

$SMR$  - współczynnik wzrostu śmiertelności określony na podstawie wyników przeglądu systematycznego z 2012 roku [50] (por. parametr 18. z Tabela 15.).

Tak określone prawdopodobieństwo  $P_2$  z Rysunek 1. (zgon w trakcie leczenia) przypisano kohorcie stosującej metadon (większość pacjentów przyjmowało tą substancję czynną w ramach badań uwzględnionych w [50]).

Prawdopodobieństwo  $P_2$  dla pacjentów stosujących wnioskowaną technologię określono z wykorzystaniem ww. wartości i względnego parametru śmiertelności dla zastosowania wnioskowanej technologii w miejsce metadonu, opisanego w rozdziale 3.6.1.2. (uwzględniono informacje dotyczące praktyki klinicznej przy braku tego punktu końcowego lub niskiej śmiertelności w ramach badań oceniających efektywność eksperymentalną).

Zgodnie z wynikami badań klinicznych i wynikami ich opracowań wtórnych [49], [50], [59], [64], [77], [93] po zakończeniu leczenia substytucyjnego (niezależnie od powodu, z wykluczeniem zgonu) pacjentów z analizowanej populacji cechuje wyższa śmiertelność w odniesieniu do pacjentów poddawanych leczeniu substytucyjnemu.

Zgodnie z obserwacjami przedstawionymi w [93] „wyższą śmiertelność po zakończeniu leczenia substytucyjnego obserwowana jest przede wszystkim w trakcie pierwszych tygodni od zakończenia leczenia”.

Wyniki badania [64] wskazują, że istotny statystycznie wzrost śmiertelności po zakończeniu leczenia substytucyjnego obserwowany jest w trakcie pierwszych 12 miesięcy od zakończenia terapii.

Pozostałe źródła informacji [49], [50], [59], [77] nie oceniają długości okresu występowania wzrostu ryzyka śmierci po zakończeniu leczenia substytucyjnego, niemniej jednak należy się spodziewać iż większość doniesień nie obserwowała pacjentów po zakończeniu terapii substytucyjnej przez okres dłuższy od 1 roku.

Na podstawie przedstawionych aspektów w ramach niniejszej analizy ekonomicznej uwzględniono podwyższone ryzyko zgonu wśród pacjentów po zakończeniu terapii substytucyjnej przez okres 12 miesięcy od zaprzestania przyjmowania leków.

W ramach analizy wrażliwości testowano ww. założenie w ramach scenariusza konserwatywnego przyjmując, że podwyższone ryzyko obserwowane jest przez cały okres od zakończenia terapii (w arkuszu „*Main assumptions*” modelu decyzyjnego umożliwiono zmianę ww. założeń).

Względny parametr wzrostu śmiertelności po zakończeniu leczenia substytucyjnego określono w ramach 3 scenariuszy różniących się źródłem informacji (por. parametry 19. i 20. z Tabela 15.):

- wariant 1. uwzględniające wyniki prospektywnego badania reprezentatywnych kohort z pacjentów przeprowadzonego w Niemczech (6 lat obserwacji wszystkich pacjentów) [59],
- **wariant 2.** uwzględniający wyniki przeglądu systematycznego z 2012 roku (meta-analiza 6 badań klinicznych dla tego punktu końcowego; wariant analizy podstawowej) [50],
- wariant 3. uwzględniające wyniki badania obserwacyjnego w Australii [64] (scenariusz jako jedyny zakłada różnice w estymacjach punktowych parametrów względnego wzrostu śmiertelności pomiędzy metadonem i preparatami buprenorfiny [w tym Suboxone®] - scenariusz uwzględnia niższą śmiertelność pacjentów po zakończonym leczeniu buprenorfiną w odniesieniu do pacjentów po zakończonym leczeniu metadonem).

Przy kalkulacji prawdopodobieństwa  $P_3$  z Rysunek 1. (zgon po zakończeniu leczenia) jako wartość bazową dla wszystkich ww. scenariuszy uwzględniono śmiertelność pacjentów w trakcie leczenia substytucyjnego metadonem, co przy potencjalnej różnicy w śmiertelności w trakcie terapii pozwoliło osiągnąć taką samą śmiertelność po zakończeniu terapii metadonem i buprenorfiną (większość pacjentów przyjmowało tą substancję czynną w ramach badań uwzględnionych w [50]).

Jedynie w ramach badania [58] oceniano wpływ na śmiertelność warunków przeprowadzania leczenia substytucyjnego. Wykazano, że leczenie substytucyjne w warunkach ambulatoryjnych nie wiąże się z istotnym wzrostem śmiertelności pacjentów (OR dla innych warunków niż ambulatoryjnie vs. warunki ambulatoryjne wyniósł 0,6 [95% CI: 0,2 – 1,4], czyli leczenie substytucyjne w warunkach ambulatoryjnych wiąże się z wzrostem śmiertelności na poziomie OR=1,67 z 95% CI: 0,7 – 5,0) [58] i

z tego powodu aspekt ten nie został uwzględniony w opracowaniu. Wspomniany aspekt dotyczy wyłącznie problemu decyzyjnego uwzględniającego ocenę zasadności wpisania wnioskowanej technologii do Wykazu refundowanych leków.

Wszystkie założenia i wartości liczbowe parametrów związanych ze śmiertelnością pacjentów z analizowanej populacji przedstawiono w arkuszu „*Mortality*” modelu decyzyjnego dołączonego do niniejszej analizy.

Wartość prawdopodobieństwa bazowego zaprzestania leczenia substytucyjnego określono na poziomie informacji określonych w warunkach niemieckich [58].

Uwzględniono zależną od czasu trwania leczenia substytucyjnego retencję na leczeniu, co oznacza, że uwzględniono, że pacjent im dłużej stosuje porównywane leku podawany tym cechuje go niższe ryzyko zaprzestania leczenia (por. parametry 13. – 15. z Tabela 15.).

Dane określone na podstawie wyników badania [58] przypisano grupie pacjentów stosujących metadon. Przy ocenie wysokości prawdopodobieństwa  $P_1$  z Rysunek 1. (zaprzestanie leczenia z powodu innego niż zgon) uwzględniono wyniki analizy przeżycia [58] w ramach której zgon był powodem zaprzestania leczeniu tylko u 28 z 830 wszystkich zaprzestających leczenie (3,4%). Tym samym założono, że wartości określone na podstawie wyników badania [58] będą odzwierciedlały dane dotyczące zaprzestania leczenia substytucyjnego z innych powodów niż zgon.

Prawdopodobieństwo  $P_1$  z Rysunek 1. (zaprzestanie leczenia z powodu innego niż zgon) dla pacjentów stosujących wnioskowaną technologię (grupa badana) określono z wykorzystaniem ww. wartości i względnego parametru retencji dla zastosowania wnioskowanej technologii w miejsce metadonu, opisanego w rozdziale 3.6.1.1. (uwzględniono iloraz szans dla retencji na leczeniu określony na podstawie oceny dostępnych informacji dotyczących praktyki klinicznej, wyników meta-analizy randomizowanych badań klinicznych uwzględniających elastyczne dawkowanie porównywanych interwencji lub wyników meta-regresji badań klinicznych uwzględniających stałe dawkowanie porównywanych interwencji).

Jedynie w ramach badania [58] oceniano wpływ na retencję warunków przeprowadzania leczenia substytucyjnego. Wykazano, że leczenie substytucyjne w warunkach ambulatoryjnych wiąże się z istotnym wzrostem retencji pacjentów na leczeniu (względny hazard, HR dla warunków ambulatoryjnych w miejsce wyspecjalizowanych ośrodków leczenia uzależnień wyniósł 1,4 z 95% CI: 1,1 – 1,7) [58] i z tego powodu [ $p < 0,05$ ] aspekt ten został uwzględniony w opracowaniu (por. parametr 17. z Tabela 15.).

Wspomniany aspekt dotyczy wyłącznie problemu decyzyjnego uwzględniającego ocenę zasadności wpisania wnioskowanej technologii do Wykazu refundowanych leków.

Wszystkie założenia i wartości liczbowe parametrów związanych z retencją pacjentów z analizowanej populacji na terapii substytucyjnej przedstawiono w arkuszu „Retention” modelu decyzyjnego dołączonego do niniejszej analizy.

Na uwagę zasługuje, że estymację kosztu pośredniego z zakresu dokonywanych czynów karalnych przez pacjentów z analizowanej populacji przeprowadzono na podstawie wyników modelowania: średniego, zdyskontowanego (przy uwzględnieniu stopy dyskontowej dla kosztów; por. rozdział 3.8.) czasu terapii i czasu poza terapią substytucyjną w ramach porównywanych grup i średniego rocznego kosztu dokonywania zbrodni w każdej z grup (por. rozdział 3.7.4.).

Mając na uwadze przemienność operacji: mnożenia i dzielenia, iloczyn: zdyskontowanej liczby lat terapii (czy lat poza terapią) oraz średniego kosztu rocznego dokonywanych zbrodni jest równoznaczny ze zdyskontowanym kosztem dokonywanych zbrodni, wg zasady:

$$\frac{A \cdot B \cdot C}{D} = \frac{A}{D} \cdot B \cdot C$$

Wartości kluczowych parametrów modelowania dotyczących m.in. efektywności ocenianych technologii medycznych, epidemiologii, a także przeprowadzania i efektów opieki nad pacjentami z analizowanej populacji określono w oparciu o opublikowane dane oraz o informacje uzyskane w ramach przeprowadzonego przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. badania kwestionariuszowego (przy braku opublikowanych informacji na temat danego zagadnienia uwzględniono informacje uzyskane od ekspertów klinicznych).

Przyjęte w ramach analizy wartości wszystkich parametrów zostały zestawione z dostępnymi danymi odnalezionymi w wyniku przeglądu medycznych baz danych. Wykorzystano i przedstawiono tylko te informacje, które w zadowalający sposób odzwierciedlały warunki postępowania w Polsce, odpowiadały charakterystyce pacjentów włączonych do niniejszego badania oraz mieściły się w normach europejskich.

Poprawność wykorzystanego w analizie modelu konsultowano z ekspertami klinicznymi niezwiązanymi z Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. (por. rozdział 12.1.).

Wykorzystany w niniejszym opracowaniu model został opracowany w skrócie MS Excel® 2007 (model dołączono do raportu; model zawiera elementy stworzone w *Visual Basic for Applications*, VBA).

### 3.6. Ocena wyników zdrowotnych

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. [41].

Szczegółowe informacje dotyczące efektywności klinicznej wnioskowanej technologii przedstawiono w przeprowadzonym przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. przeglądzie systematycznym [41] (por. rozdział 3.6.1.).

W ramach przeglądu systematycznego opublikowanych źródeł informacji określono jakość życia pacjentów z analizowanej populacji oraz wpływ modelowanych zdarzeń klinicznych na ten punkt końcowy (rozdział 3.6.2.).

#### 3.6.1. Efektywność praktyczna zastosowania porównywanych interwencji

##### 3.6.1.1. Retencja na leczeniu z wykorzystaniem Suboxone® (lub innego preparatu buprenorfiny) i metadonu

Wykaz dowodów potwierdzających testowane hipotezy w zakresie różnic w retencji na leczeniu pomiędzy stosowaniem metadonu i buprenorfiny w analizowanym wskazaniu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Racjonalne uzasadnienie testowanych hipotez w zakresie różnic w retencji na leczeniu pomiędzy stosowaniem metadonu i buprenorfiny (w tym Suboxone®).

Hipoteza	Dowody
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Hipoteza	Dowody
[REDACTED]	[REDACTED]

Mając powyższe wyniki przeglądu dostępnych informacji w zakresie różnic w retencji pomiędzy pacjentami stosującymi metadon i buprenorfinę w analizowanym wskazaniu, w ramach modelowania uwzględniono 3 scenariusze:

- wariant 1. Uwzględniono różnice w retencji na poziomie wyników meta-analizy 15 badań klinicznych porównujących Suboxone® lub samą buprenorfinę z metadonem (badania z elastycznym schematem dawkowania – uwzględniono badania zidentyfikowane w ramach przeglądów: [41], [46], [48], [143]);
- wariant 2. Uwzględniono różnice w retencji na poziomie wyników meta-regresji 10 badań klinicznych porównujących Suboxone® lub samą buprenorfinę z metadonem (badania ze stałym schematem dawkowania – wpływ wysokości dawki na wskaźnik kontynuacji terapii został wykazany m.in. w ramach analizy indywidualnych danych pacjentów włączonych do 14 randomizowanych badań klinicznych dla buprenorfiny [153]);
- wariant 3. Brak różnic w retencji pomiędzy pacjentami stosującymi Suboxone® i metadon (scenariusz uwzględniony w ramach analizy podstawowej ze względu na odzwierciedlenie większości danych praktyki klinicznej przedstawionych w tabeli powyżej).



W ramach syntezy ilościowej randomizowanych badań klinicznych identyfikacji badań klinicznych dokonano przy uwzględnieniu przeglądów Cochrane'a i ich aktualizacji [46], [48], [143] oraz badań zidentyfikowanych w ramach Analizy klinicznej [41].

Szczegóły dotyczące przeprowadzonych syntez ilościowych zamieszczono w arkuszu „Retention” modelu decyzyjnego dołączonego do niniejszego opracowania oraz w załącznikach 12.3.1. – 12.3.3. (plik Aneks 12.3 do AE.zip).

Wartość ilorazu szans (OR) dla retencji na leczeniu buprenorfiną w odniesieniu do retencji na leczeniu metadonem uwzględnioną w ramach przedstawionych powyżej scenariuszy zamieszczono w Tabeli 15. (parametr 16.).

W ramach analizy podstawowej założono taką samą retencję na leczeniu produktem Suboxone® i leczeniu metadonem przy uwzględnieniu następujących aspektów:

- odzwierciedlenie większości danych praktyki klinicznej przedstawionych w tabeli powyżej,
- wyniki badań randomizowanych dla porównania Suboxone® z metadonem wskazujących na porównywalną retencję na leczeniu,
- schemat modelu decyzyjnego pomijający możliwość ponownego włączenia pacjenta do leczenia substytucyjnego – niższa retencja na leczeniu buprenorfiną związana jest z wyższym prawdopodobieństwem przejścia do stanu nie uwzględniającego kosztu leków i tym samym związanego z niższym kosztem dla płatnika publicznego (uwzględnienie różnic w retencji na leczeniu powodowałoby pojawienie się korzystniejszych wyników analizy kosztów dla wnioskowanej technologii).

Warianty 1. i 2., zakładające niższą retencję na leczeniu buprenorfiną, testowano w ramach analizy wrażliwości.

#### **3.6.1.2. Śmiertelność w trakcie leczenia z wykorzystaniem Suboxone® (lub innego preparatu buprenorfiny) i metadonu**

Wykaz dowodów potwierdzających testowane hipotezy w zakresie różnic w śmiertelności w trakcie leczenia pomiędzy stosowaniem metadonu i buprenorfiny w analizowanym wskazaniu przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 4. Racjonalne uzasadnienie testowanych hipotez w zakresie różnic w śmiertelności w trakcie leczenia pomiędzy stosowaniem metadonu i buprenorfiny (w tym Suboxone®).**

Hipoteza	Dowody
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>

Dostępne wyniki w zakresie względnych parametrów wystąpienia zgonu w trakcie stosowania porównywanych interwencji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Względne parametry śmiertelności pacjentów leczonych substytucyjnie buprenorfiną (w tym Suboxone®) w odniesieniu do pacjentów leczonych metadonem.

Typ parametru względnego	Buprenorfina (Suboxone) vs. metadon			Wartość P	Czy uwzględniono adiustacje względem wejściowej charakterystyki?	Śmiertelność pacjentów z analizowanej populacji	(Średnia) długość obserwacji, w latach	Lokalizacja	Okres badania	Źródło	Komentarz
	Średnia	95% LCI	95% UCI								
Rate ratio	0,62	0,29	1,33	0,224	Tak	ze wszystkich powodów	1,4	Nowa Południowa Walia (Australia)	2002-2006	[64]	regresja Poisson'a ze współzmiennymi: płeć i wiek
	0,65	0,27	1,45	0,280	Nie	ze wszystkich powodów	1,4				porównanie surowych współczynników
Risk ratio	0,43	0,16	0,89	<0,05	Tak/Nie	ze wszystkich powodów	1,0	Grecja	2008	[54]	95% CI określono w ramach Monte Carlo II rzędu; zaobserwowano istotną różnicę w wieku pacjentów
Risk ratio	0,42	0,09	1,89	0,152	Tak [55]	ze wszystkich powodów	0,5	Niemcy	2003	[55]	na podstawie analizy ITT po 6 miesiącach obserwacji
Odds ratio	0,27	brak danych	brak danych	0,005	Nie	ze wszystkich powodów	6,0	Niemcy	brak danych	[59]	porównanie surowych współczynników
	0,55	0,34	0,89	<0,05	Tak						analiza z uwzględnieniem wielozmiennej regresji logistycznej
Risk ratio	0,16	0,05	0,48	0,001	Nie	tylko związana z leczeniem	5,0	Francja	1994 - 1998	[67]	-
Hazard ratio	0,89	0,81	0,98	0,017	Tak	ze wszystkich	8,4	Australia	brak	[68]	faza przedłużona badań

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i z perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Suboxone® (buprenorfina i nalokson) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od narkotyków opioidowych w warunkach polskich. Wykaz refundowanych leków, środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych.



Typ parametru względnego	Buprenorfina (Suboxone) vs. metadon			Wartość P	Czy uwzględniono adiustację względem wejściowej charakterystyki?	Śmiertelność pacjentów z analizowanej populacji	(Średnia) długość obserwacji, w latach	Lokalizacja	Okres badania	Źródło	Komentarz
	Średnia	95% LCI	95% UCI								
						powodów			danych		RCT przeprowadzanych w Australii; zaobserwowano (i podano obok) istotną interakcję schematu leczenia z wiekiem (starsi pacjenci randomizowani do buprenorfiny mają niższą śmiertelność niż młodszy pacjenci randomizowani do metadonu)
<i>Risk ratio</i>	0,02	0,00	0,10	<b>&lt;0,05</b>	Nie	tylko związana z leczeniem	brak danych	Australia	2000 - 2003	[69]	detoksyfikacja i leczenie substytucyjne łącznie; 95% CI określono w ramach symulacji Monte Carlo
<i>Risk ratio</i>	0,95	0,61	1,48	0,8251	Nie	ze wszystkich powodów	0,5	USA	brak danych	[70]	analiza retrospektywna
<i>Risk ratio</i>	0,24	0,06	0,97	<b>&lt;0,05</b>	Nie	tylko związana z leczeniem (przedawkowania)	brak danych	Nowa Południowa Walia (Australia)	2006	[91]	regresja Poisson'a ze współzmiennymi: płeć i wiek (dane przedstawione w 'Web appendix 2')
<i>Risk ratio</i>	0,75	0,55	1,03	0,080	Tak	ze wszystkich powodów	9,2	Nowa Południowa Walia	2006	[93]	-

Typ parametru względnego	Buprenorfina (Suboxone) vs. metadon			Wartość P	Czy uwzględniono adiustacje względem wejściowej charakterystyki?	Śmiertelność pacjentów z analizowanej populacji	(Średnia) długość obserwacji, w latach	Lokalizacja	Okres badania	Źródło	Komentarz
	Średnia	95% LCI	95% UCI								
								(Australia)			
<i>Risk ratio</i>	0,86	0,50	1,42	0,552	Nie	ze wszystkich powodów	9,2	Nowa Południowa Walia (Australia)	2006	[93]	porównanie surowych współczynników
<i>Risk ratio</i>	0,09	0,00	0,63	<b>0,004</b>	Tak	ze wszystkich powodów	9,2	Nowa Południowa Walia (Australia)	2006	[93]	regresja Poisson'a ze współzmiennymi: płeć i wiek. <b>Tylko w trakcie pierwszych 2 tygodni leczenia</b>

Przedstawiono informacje wskazują, że nawet źródła informacji zakwalifikowane do dowodów naukowych potwierdzających brak różnic w śmiertelności pomiędzy zastosowaniem porównywanych interwencji wskazują na niższą tendencję występowania zgonu w trakcie leczenia buprenorfiną w odniesieniu do stosowania metadonu.

Mając powyższe na uwadze, w ramach modelowania uwzględniono 3 scenariusze:

- scenariusz 1. Na podstawie wyników wieloczynnikowej regresji logistycznej (OR) danych pacjentów leczonych substytucyjnie w Niemczech (*Nationally Representative Cohort Study*) [59] – scenariusz analizy podstawowej;
- scenariusz 2. Na podstawie wyników regresji Poisson'a danych z Nowej Południowej Walii (Australia) [93];
- scenariusz 3. Brak różnic w śmiertelności pomiędzy porównywanymi interwencjami.

Szczegóły dotyczące śmiertelności pacjentów podawanych leczeniu zamieszczono w arkuszu „*Mortality*” modelu decyzyjnego dołączonego do niniejszego opracowania.

Wartość względnych parametrów wystąpienia zgonu w trakcie leczenia buprenorfiną w odniesieniu do leczenia metadonem uwzględnionych w ramach przedstawionych powyżej scenariuszy zamieszczono w Tabeli 15. (parametr 21.).

### 3.6.2. Jakość życia pacjenta z analizowanej populacji

W ramach przeglądu systematycznego badań klinicznych dla wnioskowanej technologii odnaleziono informacje na temat jej wpływu na jakość życia mierzoną za pomocą kwestionariuszy których wyniki można wiarygodnie uwzględnić przy kalkulacji QALY [41].

Przeszukano dodatkowo medyczne bazy danych w celu odnalezienia źródeł informacji dotyczących wag użyteczności uwzględnionych stanów zdrowia.

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, EMBASE, MEDLINE (przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; [www.crd.york.ac.uk/crdweb](http://www.crd.york.ac.uk/crdweb)), *NIHR Health Technology Assessment programme* ([www.hta.ac.uk](http://www.hta.ac.uk)), *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR [26], zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (Polska Bibliografia Lekarska), oraz dodatkowo przeszukano zasoby DIMDI ([www.dimdi.de](http://www.dimdi.de)), portale internetowe zagranicznych agencji Oceny Technologii Medycznych, w tym: *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), Australia, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), Kanada, *National Institute*

*for Health and Clinical Excellence (NICE), Anglia, Haute Autorité de Santé (HAS), Francja, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Niemcy, Scottish Medicines Consortium (SMC), Szkocja, All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG), Walia, Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU), Szwecja, KCE (kce.fgov.be), Belgia oraz inne, zgodnie z informacjami na stronie [www.ispor.org/htaroadmaps/](http://www.ispor.org/htaroadmaps/).*

Zaprojektowano przegląd z możliwością identyfikacji źródeł informacji na temat wpływu modelowanych stanów zdrowia na jakość życia **pacjenta poddanego terapii substytucyjnej uzależnienia od opioidów z wykorzystaniem porównywanych interwencji lub po zakończeniu terapii substytucyjnej**.

Kryteria włączenia:

- pierwotne źródło informacji na temat wpływu wystąpienia uwzględnionych w opracowaniu zdarzeń klinicznych na jakość życia pacjentów z analizowanej populacji,
- pierwotne źródło informacji na temat jakości życia pacjentów z analizowanej populacji,
- wtórne opracowania (w tym analizy ekonomiczne) zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych badań pierwotnych, dodatkowe źródła informacji na temat jakości życia zdefiniowanej powyżej, wyniki konwersji metod pośrednich, syntezę ilościową zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/albo założenia dotyczące jakości życia pacjentów z analizowanej populacji.

Kryteria wykluczenia:

- wtórne opracowania jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji lub syntezy ilościowej,
- analizy ekonomiczne bez konwersji wyników metod pośrednich (w przypadku identyfikacji źródeł pierwotnych),
- niestandardowe oceny jakości życia,
- wyniki walidacji opracowanych wcześniej metod pomiaru oceny jakości życia.

Na uwagę zasługuje, że w ramach niniejszego przeglądu uwzględniono wyłącznie źródła informacji w ramach których raportowano wyniki oceny jakości życia pod postacią tzw. „wag użyteczności”. Tym samym część badań oceniających jakość życia włączonych do przeglądu [41] została wykluczona z niniejszego przeglądu (wykorzystano je wyłącznie przy ocenie jakościowej [79], [89], [90], [95]) – parametr 43. z Tabela 15.).

W celu odnalezienia wszystkich doniesień naukowych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Strategię wyszukiwania zaprojektowana metodą ciągu prób i korekt. Kryteria wyszukiwania obejmowały wyłącznie stan zdrowia (lub interwencja), punkty końcowe i metodę oceny jakości życia.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i z perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Suboxone® (buprenorfina i nalokson) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od narkotyków opioidowych w warunkach polskich. Wykaz refundowanych leków, środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych.



Poza projektem kwerendy nie stosowano ograniczeń do języka zidentyfikowanych tekstów doniesień (przeszukanie z wykorzystaniem zapytań w języku angielskim oraz polskim w przypadku bazy *Polska Bibliografia Lekarska*).

Poprzez portal embase.com przeszukano wyłącznie bazę danych EMBASE (do każdego wyrażenia z tabeli poniżej dodano „AND [embase]/lim”) – bazę MEDLINE uwzględniono w ramach przeszukania PubMed.

Wyniki przeglądu wraz ze skróconym przedstawieniem stosowanych zapytań przedstawiono w tabeli poniżej i na rysunku poniżej.

**Tabela 6. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądów baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data ostatniej aktualizacji przeglądu: 27.05.2015).**

	Kwerendy	Wynik	
		MEDLINE (PubMed)	Embase (bez MEDLINE – z wyrażeniem AND [embase]/lim)
#1	<u>Populacja/wskazanie</u> <i>opioid related disorders OR substance withdrawal syndrome OR substance related disorders OR ((heroin OR opioid) AND dependence) OR ((substance OR opioid OR heroin OR opiate) AND (abuse OR misuse OR dependens\$))</i>	250 040	81 479
#2	<u>Wskazanie do stosowania interwencji</u> <i>(maintenance OR substitution) AND (therapy OR treatment)</i>	134 544	197 437
#3	<u>Interwencja</u> <i>(suboxone) OR (buprenorphine-naloxone combination) OR (buprenorphine hydrochloride plus naloxone hydrochloride) OR (buprenorphine hydrochloride plus naloxone hydrochloride dihydrate) OR (naloxone hydrochloride dihydrate plus buprenorphine hydrochloride) OR (naloxone hydrochloride plus buprenorphine hydrochloride) OR (naloxone plus buprenorphine) OR (suboxone) OR (buprenorphine/naloxone) OR (buprenorphine and naloxone) OR (buprenorphine-naloxone) OR (buprenorphine plus naloxone) OR (buprenorphine + naloxone) OR (naloxone + buprenorphine) OR (buprenorphine hydrochloride + naloxone hydrochloride) OR (buprenorphine hydrochloride + naloxone hydrochloride dehydrate) OR (naloxone hydrochloride dihydrate + buprenorphine hydrochloride) OR (naloxone hydrochloride + buprenorphine hydrochloride) OR (bnx)</i>	1 062	2 743
#4	<u>Komparator</u> <i>(biodone) OR (biomet brand of methadone hydrochloride) OR (dolphine) OR (Roxane Brand of Methadone Hydrochloride) OR (metadol) OR (Pharmascience Brand of Methadone Hydrochloride) OR (Metasedin) OR (Esteve Brand of Methadone Hydrochloride) OR (Symoron) OR (Yamanouchi Brand of Methadone hydrochloride) OR (Methadone Hydrochloride) OR (Hydrochloride, Methadone) OR (Methadose) OR (Rosemont Brand of Methadone Hydrochloride) OR (Mallinckrodt Brand of Methadone Hydrochloride) OR (Methex) OR (Generics Brand of Methadone Hydrochloride) OR (Phenadone) OR (Physeptone) OR (Martindale Brand of Methadone Hydrochloride) OR (Phymet) OR (GlaxoSmithKline Brand of Methadone Hydrochloride) OR (Pinadone) OR (Pinewood Brand of Methadone Hydrochloride) OR (Amidone) OR (Methadict) OR (addiCare Brand of Methadone Hydrochloride) OR (adanon) OR (adanon hydrochloride) OR (algidon) OR (algotysin) OR (algotaxale) OR (althose) OR (althose hydrochloride) OR (amidon) OR (amidona) OR (amidosan) OR (an 148) OR (an148) OR (anadon) OR (biodone extra forte) OR (biodone forte) OR (butalgin) OR (deamin) OR (depridol) OR (diaminon) OR (dianone) OR (dolafin) OR (dolamid) OR (dolesone) OR (dolmed) OR (dolphine hcl) OR (dolphine hydrochloride) OR (dorex) OR (dorexol) OR (eptadone) OR</i>	87 996	70 204



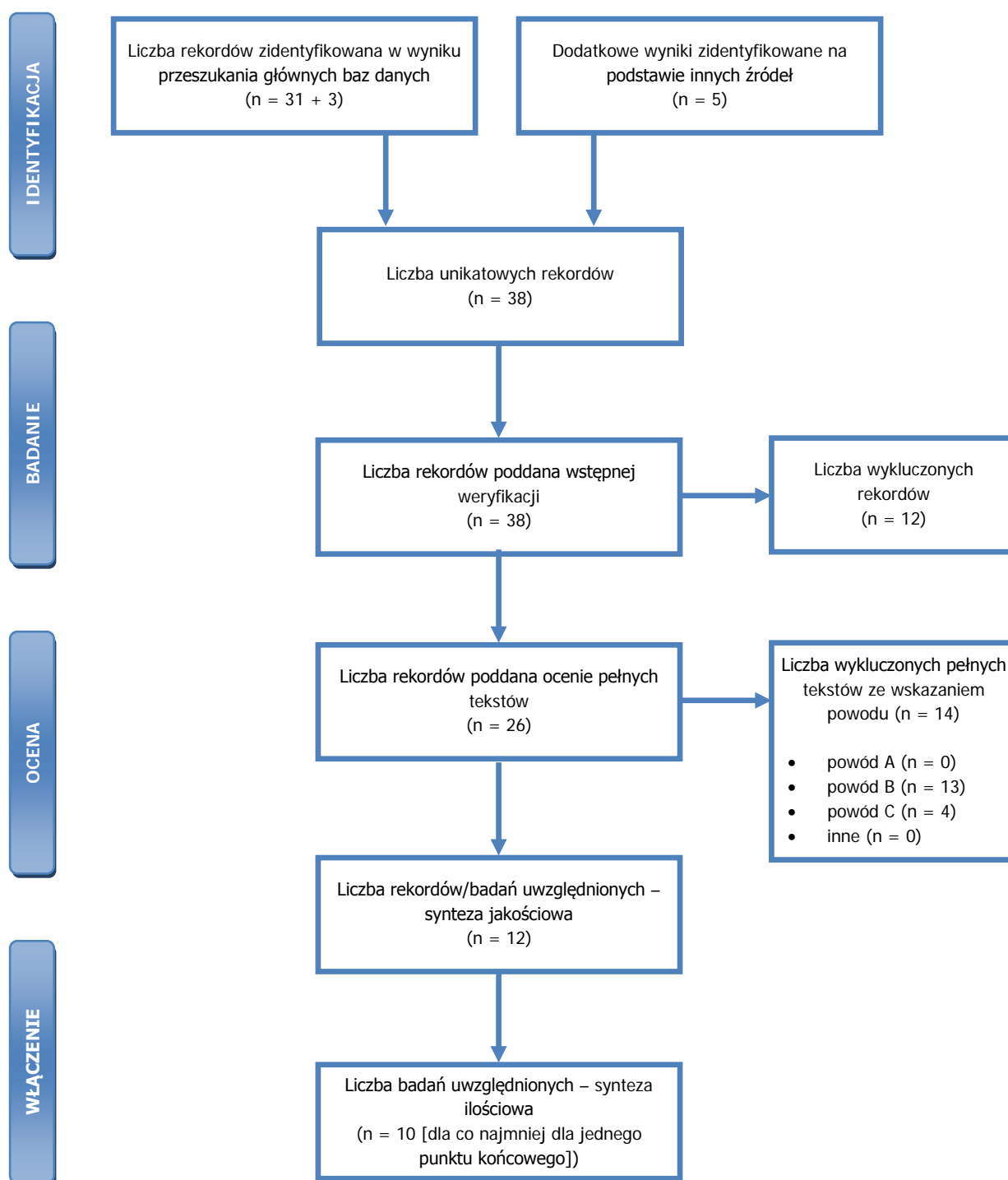
	<i>(fenadon) OR (gobbidona) OR (heptadon) OR (heptanon) OR (hoe 10820) OR (hoe10820) OR (ketalgin) OR (l-polamidon) OR (mecodin) OR (mepepton) OR (mephenon) OR (metadon) OR (methadon) OR (methadone base) OR (methadone hydrobromide) OR (methadone hydrochloride intenso) OR (methaforite mix) OR (miadone) OR (moheptan) OR (pallidone) OR (phenadon) OR (physepton) OR (polamidon) OR (polamivet) OR (polamivit) OR (sinalgin) OR (westadone) OR (win) OR (Methadone Hydrochloride Molteni)</i>		
#5	<b>Punkty końcowe</b> <i>qaly OR qualy OR (quality adjusted life) OR (quality AND (life OR wellbeing)) OR (health gain) OR disutility OR hrqol OR ((state OR health OR health state) AND (utility OR utilities))</i>	308 557	384 314
#6	#1 AND #5 AND (#2 OR #3 OR #4)	421	376
#7	<b>Metoda pomiaru</b> <i>hvi OR (standard gamble) OR (linear AND (analog* OR visual) AND scale) OR vas OR (euro qol) OR (euro qual) OR eq-5d OR eq5d or eq 5d OR euroqol OR euroqual OR sf36 OR (sf 36) OR (short form 36) OR (shortform 36) OR sf 6d OR (short from 6d) OR tto OR (time AND (trade off OR tradeoff)) OR (person AND (trade off OR tradeoff))</i>	79 040	4 502
#8	#6 AND #7	31	3
Suma rekordów		31 + 3 = 34	
Liczba unikatowych rekordów:		31 + 2 = 33	
Dodatkowe źródła informacji zidentyfikowane w trakcie przeglądu <i>Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> [26] oraz Cochrane Library (tylko: <i>Technology Assessments</i> i <i>Economic Evaluations</i> ) dla składowych wyrażeń z zapytania #1 oraz w trakcie przeszukania portali publikujących raporty HTA i/albo wyniki analiz ekonomicznych, bibliografii analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu*:		5	
Wyniki przeszukania Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL, Polska Bibliografia Lekarska) dla hasła „leczenie substytucyjne opiatowe - - wszystkie modyfikatory” połączonych z hasłem pomocniczym „jakość życia - - wszystkie modyfikatory”		0	
Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:		31 + 2 + 5 + 0 = 38	
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:		31 + 2 + 5 + 0 = 38	
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):		19 + 2 + 5 + 0 = 26	
Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:	sumarycznie**:	13 + 1 + 0 + 0 = 14	
	• wtórne opracowanie nie wnoszące dodatkowych informacji do przeglądu, ( <b>powód A</b> ):	0	
	• z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/albo braku możliwości ich ekstrakcji ( <b>powód B</b> ):	13	

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i z perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Suboxone® (buprenorfina i nalokson) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od narkotyków opioidowych w warunkach polskich. Wykaz refundowanych leków, środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych.



	<ul style="list-style-type: none"> <li>z powodu nieprawidłowej populacji lub stanu klinicznego (<b>powód C</b>):</li> </ul>	4
	<ul style="list-style-type: none"> <li>inne:</li> </ul>	0
Liczba rekordów (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:		<u>6 + 1 + 5 + 0 = 12 (12 badań)</u>

\*Przedstawiono wyniki po eliminacji na etapie streszczeń i pełnych tekstów; \*\* tekst mógł zostać odrzucony z kilku powodów.



Rysunek 2. Diagram selekcji identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany diagram PRISMA).

Z 38 odnalezionych unikatowych rekordów, do oceny pełnych tekstów włączono 26.

Na etapie oceny pełnych tekstów wykluczono 54% rekordów, identyfikując 12 badań spełniających kryteria włączenia [48], [73], [80]-[86], [146]-[148].

Wśród 12 odnalezionych badań opis metody pomiaru jakości życia dostępny był dla 10 z wyłączeniem [84], [86]. Kwestionariusz EQ-5D zastosowano w 8 badaniach [80]-[83], [85], [146]-[148].

We wszystkich badaniach poza jednym [48], w którym oceniano społeczne preferencje w Wielkiej Brytanii, respondentami kwestionariuszy byli pacjenci uzależnieni od opioidów (lub samej heroiny).

Zestawienie charakterystyki badań włączonych do przeglądu systematycznego i wyników oceny jakości życia (łącznie z opisem ekstrakcji danych z badań umożliwiającą przeprowadzenie syntezy ilościowej) przedstawiono w arkuszu „SR QoL” modelu decyzyjnego dołączonego do niniejszego opracowania.

Mając na uwadze zbieżność punktów końcowych i metod niektórych badań dla poszczególnych punktów końcowych przeprowadzono meta-analizy.

Uwzględniono następujące punkty końcowe: jakość życia pacjentów poddawanych leczeniu metadonem (parametr 41. z Tabela 15.), wzrost jakości życia pacjentów po co najmniej 12 miesięcznej terapii substytucyjnej w odniesieniu do punktu początkowego (parametr 42. z Tabela 15.), różnica w jakości życia pacjentów stosujących buprenorfinę i pacjentów stosujących metadon (parametr 43. z Tabela 15.) oraz różnica w jakości życia pomiędzy pacjentami zaprzestającymi leczenie substytucyjne w odniesieniu do pacjentów leczonych substytucyjnie (parametr 44. z Tabela 15.)

Raporty z przeprowadzonych meta-analiz dołączono do niniejszego opracowania (załączniki 12.3.4. – 12.3.7. zawarte w pliku Aneks 12.3 do AE.zip).

W ramach analizy podstawowej uwzględniono wyniki meta-analizy badań podczas gdy w ramach analizy wrażliwości uwzględniono wszystkie scenariusze wskazane w Tabela 15. dla parametrów oceny jakości życia (parametry od 41. do 44.) – uwzględniono wyniki oceny jakości życia z poszczególnych źródeł oraz, w przypadku porównania jakości życia pacjentów stosujących buprenorfinę i metadon, założenie o braku różnic w jakości życia wynikających z braku osiągnięcia progu istotności statystycznej dla wyników meta-analizy badań [73], [84] i wyników m.in. badania [89].

Mając na uwadze brak uwzględnienia starzenia się populacji we wszystkich włączonych źródłach informacji, w ramach analizy uwzględniono dodatkowo informacje na temat jakości życia osób z polskiej populacji generalnej (uwzględniono wyniki badania EQ-5D dla warunków polskich przedstawione w [74], [75]).

Nie dokonano przeszukania mającego na celu odnalezienie dodatkowych danych na temat zależnej od wieku jakości życia osób z populacji generalnej Polski gdyż zgodnie ze stanem wiedzy autorów analizy uwzględnione w opracowaniu źródła informacji są jedynymi dostępnymi (por. informacje w tabeli poniżej oraz parametry 34. – 40. z Tabela 15.).

**Tabela 7. Zależna od wieku jakość życia osób z populacji generalnej Polski.**

Wiek od	Wiek do	Średnia	95% LCI	95% UCI
18 <sup>#</sup>	24 <sup>#</sup>	0,968	0,962	0,974
25	34	0,962	0,956	0,968
35	44	0,943	0,937	0,949
45	54	0,903	0,891	0,915
55	64	0,861	0,849	0,873
65	74	0,815	0,797	0,833
75	+	0,730	0,703	0,757

<sup>#</sup>w przypadku wystąpienia wieku poniżej 18 roku życia (np. w ramach probabilistycznej analizy) wskazaną wartość przypisano również osobom poniżej 18 roku życia ze względu na brak danych dotyczących osób w tym wieku i brak możliwości zastosowania kwestionariusza EQ-5D wśród tych osób.

Wagę jakości życia wśród pacjentów z analizowanej populacji uwzględniono jako mnożnik jakości życia osoby z populacji generalnej co pozwoliło przeprowadzić przybliżoną estymacją zależnej od wieku jakości życia pacjentów z analizowanej populacji zastosowaną ze względu na brak indywidualnych danych pacjentów pozwalających zaimplementować bardziej wiarygodne metody.

W ramach przeglądu systematycznego źródeł informacji dotyczących jakości życia pacjentów z analizowanej populacji nie odnaleziono dowodów wskazujących istotny wpływ warunków leczenia na jakość życia pacjentów z analizowanej populacji. Tym samym założono, że pacjentów leczonych substytucyjnie w warunkach ambulatoryjnych będzie cechowała taka sama jakość życia jak pacjentów leczonych w wyspecjalizowanych ośrodkach leczenia uzależnień.

Wszystkie omówione w niniejszym rozdziale parametry związane z jakością życia pacjentów z analizowanej populacji przedstawiono w arkuszu „*Input variables*” dołączonego do niniejszego opracowania modelu decyzyjnego oraz w Tabela 15. (parametry 34. – 44.).

### 3.6.3. Podsumowanie oceny wyników zdrowotnych

W ramach analizy podstawowej uwzględniono różnice w efektach zdrowotnych zastosowania porównywanych technologii.

Założono, że:

- wskaźniki retencji na leczeniu nie zależą od stosowanej technologii lekowej (por. rozdział 3.6.1.1.), ale zależą od warunków przeprowadzenia leczenia (opieka ambulatoryjna vs. wyspecjalizowane ośrodki leczenia uzależnień – opieka dzienna lub całodobowa; por. rozdział 3.5.);
- śmiertelność wśród analizowanych pacjentów zależy od stosowanej technologii lekowej (w trakcie leczenia substytucyjnego; por. rozdział 3.6.1.2.) oraz wzrasta przez pierwsze 12 miesięcy od zaprzestania leczenia substytucyjnego (por. rozdział 3.5.);
- jakość życia analizowanych pacjentów zależy od stosowanej technologii lekowej w trakcie leczenia substytucyjnego, czasu leczenia substytucyjnego oraz jest różna dla pacjentów po zaprzestaniu leczenia (por. rozdział 3.6.2.).

Mając na uwadze wyniki badań eksperymentalnych porównujących skuteczność stosowania wnioskowanej technologii względem komparatora [41], w ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki zakładające brak różnic w efektach klinicznych pomiędzy porównywanymi technologiami lekowymi (scenariusz CMA oraz scenariusz pomijający wpływ warunków leczenia na wyniki w zakresie retencji na leczeniu).

### 3.7. Ocena kosztów

Celem analizy jest porównanie kosztów leczenia substytucyjnego wśród pacjentów z analizowanej populacji w warunkach polskich.

Przedmiotem opracowania jest porównanie kosztów stosowania produktu Suboxone® w odniesieniu do stosowania opcjonalnej technologii refundowanej (por. rozdział 2.3.).

Analiza kosztów została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązwanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych), perspektywy płatnika za świadczenia medyczne (perspektywy rozszerzonej, wspólnej: płatnika publicznego i świadczeniobiorcy) oraz z perspektywy społecznej (por. rozdział 3.2.).

W ramach analizy kosztów brano pod uwagę przede wszystkim te dane kosztowe, które były istotne ze wskazanej perspektywy oraz które można zaliczyć do tzw. mierzalnych kosztów różniących, tj. kategorie kosztowe, w przypadku których wysokość ponoszonych nakładów finansowych zależała od wyboru określonej opcji terapeutycznej (w pierwszej kolejności brano pod uwagę mierzalne koszty, których źródło bezpośrednio wpływało na wysokość kosztu inkrementalnego).

Zidentyfikowano koszty różniące, należące do kosztów bezpośrednich medycznych, istotnych z perspektyw: płatnika publicznego i/albo świadczeniobiorcy oraz kosztów pośrednich. Uwzględniono wszystkie kategorie kosztu związane z leczeniem pacjentów z analizowanej populacji, zidentyfikowane na podstawie wyników badania kwestionariuszowego oraz dostępnej literatury. Na uwagę zasługuje, że przy ocenie dodatkowych, bezpośrednich medycznych kategorii kosztu (por. rozdział 3.7.3.) w opracowaniu uwzględniono świadczenia medyczne związane nie tylko z leczeniem uzależnień – eksperci wskazali świadczenia z zakresu opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień, które w części wynikają również z obecności chorób współistniejących (w tym depresji, czy konsultacji psychiatrycznych z innych powodów).

Dane kosztowe zebrano we wrześniu 2014 roku, z aktualizacją przeprowadzoną na przełomie maja i czerwca 2015 roku (z datą odcięcia 1 czerwca 2015 roku).

W celu identyfikacji zasobów zużywanych w trakcie opieki nad pacjentami z analizowanej populacji wykorzystano informacje uzyskane w ramach badania kwestionariuszowego przeprowadzonego z udziałem pięciu ekspertów klinicznych.

Szczegółowe informacje na temat respondentów badania kwestionariuszowego, jego metodologii i wyników zamieszczono w rozdziale 12.1. oraz w arkuszu „*Experts' survey*” modelu decyzyjnego dołączonego do niniejszego opracowania.

Przy ocenie kosztów z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia posłużono się informacjami przedstawionymi w aktualnych Zarządzeniach Prezesa NFZ [36], [37], [72] (maj 2015).

W opracowaniu uwzględniono koszt farmakoterapii, oszacowany zgodnie z zasadami refundacji leków określonymi w ramach Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 nr 122 poz. 696. z późn. zm.) [29] oraz koszt leków zgodny z obwieszczeniem Ministra Zdrowia dotyczącym Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wchodzącym w życie z dniem 1 maja 2015 roku [39].

W ramach niniejszej analizy przy ocenie całkowitych kosztów opieki nad pacjentami w rozważanym stanie klinicznym posłużono się następującym schematem postępowania:

- identyfikacja rodzaju zasobów zużywanych w trakcie opieki nad pacjentem przeprowadzona w ramach badania kwestionariuszowego wśród ekspertów z 5 ośrodków leczenia uzależnień,
- identyfikacja częstotliwości rozliczania poszczególnych świadczeń medycznych na podstawie przeprowadzonego badania kwestionariuszowego wśród ekspertów z 5 ośrodków leczenia uzależnień,
- przypisanie zużywanym zasobom kosztu ze wskazanej perspektywy na podstawie źródeł przedstawionych powyżej (przypisanie wskazanym przez ekspertów świadczeń medycznych kosztu z danej perspektywy ekonomicznej polegającej przede wszystkim na identyfikacji wyceny punktowej świadczenia oraz określenia kosztu punktu rozliczeniowego danego zakresu świadczeń),
- określenie wskazanego przez poszczególnych ekspertów kosztu danego zakresu świadczeń medycznych,
- uśrednienie odpowiedzi od ekspertów klinicznych wraz z estymacją przedziałową (określenie 95% przedziału ufności dla wartości średniej; wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale),
- określenie średnich, całkowitych kosztów opieki z wykorzystaniem modelu decyzyjnego opisanego w rozdziale 3.5. (punkty końcowe niniejszej analizy ekonomicznej przedstawione w rozdziale 4.).

Szczegóły dotyczące kalkulacji wszystkich kategorii kosztowych uwzględnianych w opracowaniu jak i szczegóły dotyczące zużycia zasobów medycznych, których koszt został uwzględniony przy ocenie wysokości kategorii kosztu omówionych w niniejszym rozdziale przedstawiono w modelu decyzyjnym dołączonym do niniejszego opracowania (m.in. arkusze: „Unit costs”, „Experts' survey”, „Point price”, „Input variables” i „BIA calculation” [w zakresie oceny średniego punktu za świadczenia z zakresu 04.1740.008.02]).

### **3.7.1. Zasoby uwzględnione w opracowaniu**

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono zasoby zużywane w trakcie codziennej praktyki lekarza prowadzącego terapię substytucyjną pacjenta z analizowanej populacji.

Zasoby uwzględnione w analizie związane są z kosztami z perspektywy świadczeniobiorcy, płatnika publicznego i/albo społecznej.



Zidentyfikowano następujące kategorie kosztowe istotne z perspektywy płatnika publicznego:

- finansowanie świadczeń medycznych z zakresu Programu leczenia substytucyjnego NFZ (04.1740.008.02; por. rozdział 3.7.2.),
- współfinansowanie leku Suboxone<sup>®</sup> stosowanego w analizowanym wskazaniu w warunkach ambulatoryjnych (por. rozdział 3.7.2.),
- finansowanie świadczeń z zakresu opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień (por. rozdział 3.7.3.),
- finansowania dodatkowych świadczeń ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (por. rozdział 3.7.3.).

Z perspektywy pacjenta zidentyfikowano tylko koszt dopłat za leki Suboxone<sup>®</sup> stosowane w analizowanym wskazaniu w warunkach ambulatoryjnych (por. rozdział 3.7.2.).

Koszt 1 pkt. za uwzględnione świadczenia obliczono jako średnią cenę punktu świadczeń z analizowanego zakresu w roku 2015 ważoną wysokością kontraktu ze świadczeniodawcami, określoną na podstawie danych uzyskanych w ramach przeszukania informatora o umowach NFZ [27]. Ze względu na uwzględnienie z danego województwa 3 świadczeniodawców z którymi kontrakt NFZ uwzględniał świadczenia z analizowanego zakresu o najwyższej sumarycznej wartości określony koszt punktu z dużym prawdopodobieństwem odzwierciedla średnie wartości obserwowane dla całej Polski. W przypadku świadczeń medycznych z zakresu Programu leczenia substytucyjnego NFZ (04.1740.008.02) uwzględniono informacje dotyczące wszystkich świadczeniodawców realizujących kontrakt z NFZ w tym zakresie w 2015 roku.

Uwzględniony w niniejszej analizie koszt jednostek rozliczeniowych za świadczenia medyczne zawarto w tabeli poniżej.

**Tabela 8. Koszt punktu za świadczenia medyczne.**

Zakres świadczeń	Koszt punktu z perspektywy płatnika publicznego		
	Średnia ważona	Minimum	Maksimum
04.4740.002.02*	10,12 PLN	9,00 PLN	11,50 PLN
04.1700.001.02*	8,59 PLN	7,20 PLN	10,00 PLN
04.1740.007.02*	8,34 PLN	7,29 PLN	9,00 PLN
04.2714.020.02*	9,40 PLN	8,00 PLN	11,50 PLN

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i z perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Suboxone® (buprenorfina i nalokson) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od narkotyków opioidowych w warunkach polskich. Wykaz refundowanych leków, środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych.



Zakres świadczeń	Koszt punktu z perspektywy płatnika publicznego		
	Średnia ważona	Minimum	Maksimum
04.2726.021.02*	7,54 PLN	6,80 PLN	8,00 PLN
04.2732.020.02*	9,00 PLN	9,00 PLN	9,00 PLN
04.4736.021.02*	15,00 PLN	15,00 PLN	15,00 PLN
04.4737.021.02*	12,50 PLN	12,50 PLN	12,50 PLN
04.4746.021.02*	10,44 PLN	9,00 PLN	11,50 PLN
04.4748.021.02*	10,57 PLN	8,55 PLN	11,50 PLN
04.4750.021.02*	9,32 PLN	7,50 PLN	11,50 PLN
04.4754.021.02*	9,90 PLN	9,00 PLN	11,00 PLN
04.4756.021.02*	12,26 PLN	9,40 PLN	14,00 PLN
04.4732.021.02*	14,87 PLN	12,00 PLN	18,70 PLN
04.1740.008.02**	8,64 PLN	7,50 PLN	9,00 PLN

\* szczegóły w arkuszu „Point price” modelu dołączonego do niniejszego opracowania;

\*\* dane dotyczące wszystkich świadczeniodawców w tym zakresie; por. informacje przedstawione w arkuszu „BIA calculation” i opis parametru 28. z Tabela 15.

Wycenę punktową świadczeń medycznych uwzględnionych w niniejszym opracowaniu zestawiono w tabeli poniżej oraz w arkuszu „Unit costs” modelu dołączonego do niniejszego opracowania.

Tabela 9. Wycena punktowa świadczeń uwzględnionych w opracowaniu [37], [72].

Kod zakresu świadczeń	Nazwa zakresu świadczeń	Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa świadczenia
04.1700.001.02	świadczenia psychiatryczne ambulatoryjne dla dorosłych	5.15.12.0000124	porada lekarska diagnostyczna	9
04.1740.007.02	leczenie uzależnień	5.15.12.0000269	porada/wizyta LU diagnostyczna	9

Kod zakresu świadczeń	Nazwa zakresu świadczeń	Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa świadczenia
04.1740.007.02	leczenie uzależnień	5.15.12.0000279	porada lekarska terapeutyczna (kolejna)	3
04.1740.007.02	leczenie uzależnień	5.15.12.0000271	porada/wizyta LU terapeutyczna (kolejna)	6
04.1740.007.02	leczenie uzależnień	5.15.12.0000146	wizyta LU instruktora terapii uzależnień *	3
04.1740.007.02	leczenie uzależnień	5.15.12.0000130	sesja psychoterapii indywidualnej	12
04.1740.007.02	leczenie uzależnień	5.15.12.0000266	sesja psychoterapii indywidualnej wykonywana przez osobę w trakcie szkolenia do uzyskania certyfikatu psychoterapeuty	10
04.1740.007.02	leczenie uzależnień	5.15.12.0000131	sesja psychoterapii rodzinnej (uczestnik)	4
04.1740.007.02	leczenie uzależnień	5.15.12.0000147	sesja psychoedukacyjna (uczestnik)	1
-	-	5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7
04.2714.020.02	świadczenia dzienne terapii uzależnienia od substancji psychoaktywnych (za osobodzień)	5.15.12.0000211	osobodzień w oddziale dziennym terapii uzależnienia od substancji psychoaktywnych	10
04.4732.021.02	świadczenia psychiatrii sądowej w warunkach wzmocnionego zabezpieczenia (osobodzień)	5.15.12.0000070	osobodzień w oddziale psychiatrii sądowej o wzmocnionym zabezpieczeniu	18
04.4748.021.02	leczenie zespołów abstynencyjnych po substancjach psychoaktywnych (detoksykacja) (osobodzień)	5.15.12.0000181	osobodzień w oddziale / ośrodku leczenia zespołów abstynencyjnych po substancjach psychoaktywnych (detoksykacji)	19
04.2732.020.02	świadczenia w opiece domowej/ rodzinnej (osobodzień)	5.15.12.0000231	osobodzień w opiece domowej/ rodzinnej	3
04.4740.002.02	leczenie uzależnień stacjonarne (osobodzień)	5.15.12.0000079	osobodzień w oddziale/ośrodku leczenia uzależnień	13
04.4746.021.02	krótkoterminowe	5.15.12.0000187	osobodzień w oddziale /	12

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i z perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Suboxone® (buprenorfina i nalokson) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od narkotyków opioidowych w warunkach polskich. Wykaz refundowanych leków, środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych.



Kod zakresu świadczeń	Nazwa zakresu świadczeń	Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa świadczenia
	świadczenia terapii uzależnień od substancji psychoaktywnych (osobodzień)		ośrodki terapii uzależnień od substancji psychoaktywnych	
04.4754.021.02	świadczenia terapii dla uzależnionych od substancji psychoaktywnych ze współistniejącymi zaburzeniami psychiatrycznymi (podwójna diagnoza) (osobodzień)	5.15.12.0000191	osobodzień w oddziale /ośrodku terapii dla uzależnionych od substancji psychoaktywnych ze współistniejącymi zaburzeniami psychiatrycznymi	13
04.2726.021.02	świadczenia dla uzależnionych od substancji psychoaktywnych udzielane w hostelu (osobodzień)	5.15.12.0000236	osobodzień w hostelu dla uzależnionych od substancji psychoaktywnych	8
04.4750.021.02	świadczenia rehabilitacyjne dla uzależnionych od substancji psychoaktywnych (osobodzień)	5.15.12.0000195	osobodzień w oddziale / ośrodku rehabilitacji dla osób z uzależnieniem od substancji psychoaktywnych	10
04.4756.021.02	świadczenia rehabilitacji dla uzależnionych od substancji psychoaktywnych ze współistniejącymi innymi zaburzeniami psychicznymi, głównie psychiatrycznymi (podwójna diagnoza) (osobodzień)	5.15.12.0000199	osobodzień w oddziale / ośrodku rehabilitacji dla osób z uzależnieniem od substancji psychoaktywnych ze współistniejącymi zaburzeniami psychicznymi	13
04.4736.021.02, 04.4737.021.02	świadczenia odwykowe w warunkach wzmocnionego zabezpieczenia (lub dla nieletnich) (osobodzień)	5.15.12.0000076	osobodzień w oddziale odwykowym o wzmocnionym zabezpieczeniu	18
04.1740.008.02	program leczenia substytucyjnego metadonem (uczestnik programu)	5.15.22.0000022	z podaniem leku w lokalizacji	4
04.1740.008.02		5.15.22.0000023	z wydaniem leku do domu	3
04.1740.008.02	program leczenia substytucyjnego innym lekiem niż metadon (uczestnik programu)	5.15.22.0000024	z podaniem leku w lokalizacji	4
04.1740.008.02		5.15.22.0000025	z wydaniem leku do domu	3

W analizie kosztów zastosowano ogólnie akceptowalne metody statystyczne i epidemiologiczne.

### 3.7.2. Koszt leczenia substytucyjnego w Polsce

Aktualny koszt osobodnia leczenia substytucyjnego w ramach programu NFZ został przedstawiony w tabeli poniżej.

Tabela 10. Aktualny koszt leczenia w ramach programu leczenia substytucyjnego NFZ.

Kod świadczenia	Wycena punktowa	Średni koszt z perspektywy płatnika publicznego*	Opis warunków
5.15.22.0000022	4	34,55 PLN	osobodzień stosowania metadonu z podaniem leku w lokalizacji
5.15.22.0000023	3	25,91 PLN	osobodzień stosowania metadonu z przyjęciem leku w domu (pacjent korzysta z wydanego leku)
5.15.22.0000024	4	34,55 PLN	osobodzień stosowania leku innego niż metadonu z podaniem leku w lokalizacji
5.15.22.0000025	3	25,91 PLN	osobodzień stosowania leku innego niż metadonu z przyjęciem leku w domu (pacjent korzysta z wydanego leku)

\* iloczyn wyceny punktowej i średniego kosztu punktu w 2014 roku (parametr 28. z Tabela 15.)

Częstotliwość rozliczania poszczególnych świadczeń wśród osób u których przeprowadzane jest leczenie z wydaniem leku do domu przedstawiono w rozdziałach 2.2.3. i 2.3.3.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w rozdziale 2.1. w ramach niniejszego opracowania uwzględniono rozszerzenie dostępu do wnioskowanej technologii poprzez wpisanie jej stosowania do Wykazu refundowanych leków, środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych.

W ramach analizy uwzględniono marżę hurtową na leki refundowane obowiązującą od 2014 roku (5%) [29]. Kalkulacja urzędowych cen i limitów finansowania poszczególnych prezentacji ocenianego produktu na podstawie sugerowanych przez Wnioskodawcę cen zbytu netto została przedstawiona w tabeli poniżej.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Mając na uwadze iż przy pierwszych Obwieszczeniu Ministra Zdrowia wprowadzającym wnioskowaną technologię do Wykazu limit będzie wyznaczany w oparciu o wynik negocjacji Wnioskodawcy z Ministerstwem Zdrowia (dopiero przy kolejnym Obwieszczeniu obowiązywać będzie zasada z Art. 15. ust. 4. ustawy o refundacji [29]) w ramach analizy wrażliwości testowano również scenariusz w którym limit wyznacza lek Suboxone® 2 MG.

Tabela 11. Kalkulacja cen i limitów produktu Suboxone®.

Lek wyznaczający limit	Parametr	Suboxone® 2MG	Suboxone® 8MG
I	[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]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Koszt porady/wizyty terapeutycznej w poradni leczenia uzależnień w trakcie leczenia substytucyjnego przeprowadzanego w warunkach ambulatoryjnych określono na poziomie kosztu świadczenia

5.15.12.0000271 (50,06 PLN z perspektywy płatnika publicznego) oraz częstotliwości miesięcznej rozliczeń przedstawionej w rozdziale 2.2.3.

W opracowaniu uwzględniono odpłatność ryczałtową świadczeniobiorcy oraz finansowanie wnioskowanej technologii w ramach osobnej grupy limitowej (uzasadnienie w rozdziale 2.1.).

W ramach dodatkowego, hipotetycznego wariantu zakładającego zakup preparatów Bunondol® przez pacjentów z analizowanej populacji uwzględniono cenę detaliczną ww. produktu określoną na podstawie obowiązującego Obwieszczenia Ministra Zdrowia [39].

Ustalono, że niezależnie od prezentacji ww. produktu koszt jednostkowy jest taki sam i wynosi 23,6533 PLN za 1 DDD buprenorfiny (tabela poniżej).

**Tabela 12. Koszt jednostkowy preparatów buprenorfiny uwzględniony w ramach dodatkowego wariantu.**

Produkt	Liczba tab.	Moc tab.	DDD/opak.	Urzędowa cena zbytu [39]	Cena detaliczna [39]	Koszt DDD
Bunondol, tabl. podjęzykowe, 0,2 mg	60,00	0,2	1,5	27,32 PLN	35,48 PLN	23,65333333
Bunondol, tabl. podjęzykowe, 0,4 mg	30,00	0,4	1,5	27,32 PLN	35,48 PLN	23,65333333

### 3.7.3. Koszt dodatkowej opieki nad pacjentami leczonymi substytucyjnie

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Zaobserwowano, że w trakcie leczenia substytucyjnego zarówno pacjenci wstrzymujący narkotyki jak i niewstrzymujący generują takie same koszty dodatkowych świadczeń. Dodatkowy bezpośredni koszt świadczeń medycznych wśród pacjentów po zakończeniu leczenia jest niższy od kosztu generowanego przez pacjentów w trakcie leczenia substytucyjnego.

#### 3.7.4. Koszty pośrednie leczenia substytucyjnego

W opracowaniu uwzględniono następujące kategorie kosztu pośredniego:

- koszt utraconej produktywności wynikający z absencji pracowniczej pacjentów lub przedwczesnego zgonu pacjenta oraz
- koszt dokonanych zbrodni przez pacjentów z analizowanej populacji.

Pominięto koszt absencji pracowniczej opiekunów pacjenta gdyż brakuje dowodów na występowanie tego aspektu a także koszt rent i emerytur ze względu na brak danych i wysoką śmiertelność pacjentów z analizowanej populacji (kilkanaście razy wyższą od osób z populacji generalnej [49], [50], [78]) i wysoce prawdopodobną śmierć pacjenta przed osiągnięciem wieku emerytalnego.



Przy estymacji kosztu przejściowej absencji pracowniczej uwzględniono dane pochodzące ze Stanów Zjednoczonych; nie istnieją dane dotyczące tego aspektu w warunkach polskich.



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Dla pacjentów po zakończonym leczeniu substytucyjnym uwzględniono taki sam koszt jak dla pacjentów w trakcie leczenia metadonem [84] pomimo wyników badania [127] stwierdzającego wyższą częstotliwość dokonywania czynów karalnych przez pacjentów nie leczonych substytucyjnie.

Koszty jednostkowe dokonywanych czynów karalnych określono na podstawie danych dla Wielkiej Brytanii [84], które zostały przekonwertowane na PLN (przy kursie walut obowiązującym w 2010 roku i wynoszącym 4,6575 PLN za 1 GBP [124]) a także skorygowano z uwzględnieniem:

- wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych od 2010 do 2015 roku [125] (uwzględniono różnice w inflacji; mnożnik 1,0913),
- różnicy w produkcie krajowym brutto na osobę w Wielkiej Brytanii i w Polsce (określonym zgodnie z *Purchasing Power Standards* dla roku 2010; uwzględniono różnice w „zamożności” pomiędzy krajami na poziomie mnożnika równego 0,5741) [126].

Kalkulacja średnich rocznych kosztów dokonywanych czynów karalnych została przedstawiona w tabeli poniżej.

**Tabela 13. Koszt zbrodni dokonywanych przez uzależnionych pacjentów.**

Czyn karalny	Koszt jednostkowy [GBP]	Częstotliwość u pacjenta - Suboxone®	Częstotliwość u pacjenta - metadon	Koszt jednostkowy [PLN]*
Rabunek/Rozbój	8 601,00	0,0000	0,0000	25 097,13
Włamanie do mieszkania	3 860,00	0,0000	0,0714	11 263,21
Kradzież – nie samochód	749,00	0,3774	5,4643	2 185,53
Kradzież samochodu	4 888,00	0,0000	0,0357	14 262,85
Uszkodzenie mienia	1 023,00	0,0377	0,0357	2 985,04

\* z uwzględnieniem korekty wynikającej z inflacji i różnic w PKB.

Ustalono, że roczny koszt czynów karalnych dokonywanych przez pacjentów leczonych substytucyjnie produktem Suboxone® i metadonem wynosi odpowiednio: [REDACTED]

Koszt przestępstw dokonywanych przez pacjentów leczonych substytucyjnie preparatami buprenorfiny ustalono na poziomie takim samym jak w przypadku pacjentów leczonych Suboxone®.

Na uwagę zasługuje, że wskazane powyżej koszty uwzględniają częstotliwości dokonywanych zbrodni przez pacjentów z analizowanej populacji określone w ramach nieopublikowanego badania obserwacyjnego oraz, ze względu na brak innych danych, koszty jednostkowe określone dla warunków brytyjskich.

Wspomniane aspekty stanowią niewątpliwe ograniczenie analizy z perspektywy społecznej i z tego powodu wyniki uwzględniające koszty pośrednie należy traktować z należytą ostrożnością.

### **3.8. Dyskontowanie**

Ze względu na horyzont czasowy przekraczający 1 rok (por. rozdział 3.3.) w ramach analizy uwzględniono dyskontowanie efektów klinicznych (lat życia, lat życia skorygowanych o jakość) przy rocznej stopie dyskontowej równej 3,5% oraz dyskontowanie kosztów przy rocznej stopie dyskontowej równej 5,0% [1], [34].

W ramach dwukierunkowej analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie:

- 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych,
- 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych oraz
- 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów [1].

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano także zmienność rocznej stopy dyskontowej dla kosztów w zakresie  $\pm 5\%$  wartości podstawowej (5%), a rocznej stopy dyskontowej dla efektów w zakresie od -3,5% do +1,5% wartości podstawowej (3,5%).

### **3.9. Metody analizy wrażliwości**

Ze względu na fakt, iż w analizie podstawowej zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioskowanie z analizy.

Przeprowadzono jedno-, wielokierunkową, wartości skrajnych oraz progową analizę wrażliwości. W ramach analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania.

W ramach analizy wrażliwości zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum - maksimum w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiających określenie 95% CI.

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości dla kluczowych parametrów niepewnych przeprowadzono analizę progową pozwalającą ocenić zakres zmienności kluczowych parametrów przy braku zmiany wnioskowania w odniesieniu do analizy podstawowej (analizę progową przeprowadzono wyłącznie dla parametrów, dla których zaobserwowano zmianę wnioskowania w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości w testowanym zakresie zmienności).

Testowany w ramach analizy wrażliwości zakres zmienności parametrów niepewnych przedstawiono w rozdziale 3.10.

Scenariusze wielokierunkowej analizy wrażliwości (w tym analizy wartości skrajnych i analizy testującej opcjonalne założenia do przyjętych w analizie podstawowej) zdefiniowano w tabeli poniżej.

**Tabela 14. Scenariusze analizy wielokierunkowej.**

Scenariusz analizy wrażliwości	Opis
Roczna stopa dyskontowa: 5% dla efektów, 5% dla kosztów	Scenariusze wysokości stóp dyskontowych zgodne z Wytycznymi AOTM [1]; por. rozdział 3.8.
Roczna stopa dyskontowa: 0% dla efektów, 0% dla kosztów	
Roczna stopa dyskontowa: 0% dla efektów, 5% dla kosztów	
Retencja, różnica pomiędzy Suboxone a metadonem - wariant 1.	Scenariusze opisane w rozdziale 3.6.1.1.
Retencja, różnica pomiędzy Suboxone a metadonem - wariant 2.	
Retencja, różnica pomiędzy Suboxone a metadonem - wariant 3.	
Stopień wzrostu śmiertelności po zaprzestaniu leczenia substytucyjnego - wariant 1.	Scenariusze opisane w rozdziale 3.5.
Stopień wzrostu śmiertelności po zaprzestaniu leczenia substytucyjnego - wariant 2.	
Stopień wzrostu śmiertelności po zaprzestaniu leczenia substytucyjnego - wariant 3.	
Okres zwiększonej śmiertelności po zaprzestaniu leczenia substytucyjnego - wariant 1.	Scenariusze opisane w rozdziale 3.5.
Okres zwiększonej śmiertelności po zaprzestaniu leczenia substytucyjnego - wariant 2.	

Scenariusz analizy wrażliwości	Opis
Różnica w śmiertelności pomiędzy stosowaniem Suboxone a metadonem - wariant 1.	Scenariusze opisane w rozdziale 3.6.1.2.
Różnica w śmiertelności pomiędzy stosowaniem Suboxone a metadonem - wariant 2.	
Różnica w śmiertelności pomiędzy stosowaniem Suboxone a metadonem - wariant 3.	
Horyzont czasowy analizy: 1 rok	Opis w rozdziale 3.3.
Horyzont czasowy analizy: 2 lata	
Horyzont czasowy analizy: 3 lata	
Horyzont czasowy analizy: 4 lata	
Horyzont czasowy analizy: 5 lat	
Horyzont czasowy analizy: 10 lat	
Horyzont czasowy analizy: 20 lat	
Horyzont czasowy analizy: Dożywotni	
Źródło danych jakości życia pacjentów leczonych metadonem: wariant 1. [73] (metoda: AQL -> TTO)	Opis w rozdziale 3.6.2.
Źródło danych jakości życia pacjentów leczonych metadonem: wariant 2. [84] (wyniki niepublikowanego badania)	
Źródło danych jakości życia pacjentów leczonych metadonem: wariant 3. [146] (najniższe raportowane EQ-5D)	
Źródło danych jakości życia pacjentów leczonych metadonem: wariant 4. meta-analiza badań [73], [81]-[84], [146]-[148] (wszystkie zidentyfikowane badania)	
Źródło danych jakości życia pacjentów leczonych metadonem: wariant 5. meta-analiza badań [81]-[83], [146]-[148] (tylko badania z EQ-5D)	
Źródło danych w zakresie wzrostu jakości życia wśród pacjentów leczonych substytucyjnie przez co najmniej 12 miesięcy: wariant 1. [80]	Opis w rozdziale 3.6.2.
Źródło danych w zakresie wzrostu jakości życia wśród pacjentów leczonych substytucyjnie przez co najmniej 12 miesięcy: wariant 2. [81]	
Źródło danych w zakresie wzrostu jakości życia wśród pacjentów leczonych substytucyjnie przez co najmniej 12 miesięcy: wariant 3. [83]	

Scenariusz analizy wrażliwości	Opis
Źródło danych w zakresie wzrostu jakości życia wśród pacjentów leczonych substytucyjnie przez co najmniej 12 miesięcy: wariant 4. Meta-analiza badań [80], [81], [83]	
Różnica w jakości życia pomiędzy leczeniem Suboxone a metadonem: wariant 1. [73]	Opis w rozdziale 3.6.2.
Różnica w jakości życia pomiędzy leczeniem Suboxone a metadonem: wariant 2. [84]	
Różnica w jakości życia pomiędzy leczeniem Suboxone a metadonem: wariant 3. Meta-analiza badań [73], [84]	
Różnica w jakości życia pomiędzy leczeniem Suboxone a metadonem: wariant 4. Założono brak różnic [89]	
Różnica w jakości życia pomiędzy pacjentami zaprzestającymi leczenia i pacjentami leczonymi substytucyjnie: wariant 1. [85]	Opis w rozdziale 3.6.2.
Różnica w jakości życia pomiędzy pacjentami zaprzestającymi leczenia i pacjentami leczonymi substytucyjnie: wariant 2. [80]	
Różnica w jakości życia pomiędzy pacjentami zaprzestającymi leczenia i pacjentami leczonymi substytucyjnie: wariant 3. Meta-analiza badań [80], [85]	
Scenariusz CMA - brak różnic pomiędzy zastosowaniem Suboxone i metadonu w analizowanym wskazaniu	Scenariusz nieuwzględniający dowodów wskazujących na różnice pomiędzy zastosowaniem buprenorfiny i metadonu generujący taką samą liczbę QALY w grupach
Koszt utraconej produktywności związany z przedwczesnym zgonem pacjentów z analizowanej populacji pominięto w analizie z perspektywy społecznej	Scenariusze testujące istotność wpływu poszczególnych kategorii kosztu pośredniego (por. rozdział 3.7.4.)
Koszt utraconej produktywności związany z przejściową absencją pracowniczą pacjentów z analizowanej populacji pominięto w analizie z perspektywy społecznej	
Koszt dokonanych zbrodni pominięto w analizie z perspektywy społecznej	
Brak wpływu warunków leczenia substytucyjnego na retencję na leczeniu (parametr 17. = 1)	Scenariusz zakładający takie same efekty leczenia preparatami buprenorfiny, niezależnie od warunków

### 3.10. Wykaz parametrów analizy ekonomicznej

W tabeli poniżej przedstawiono wszystkie parametry uwzględnione w modelowaniu oraz zakresy zmienności tych parametrów (95% CI lub zakres: minimum - maksimum) uwzględnione w ramach analizy wrażliwości.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i z perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Suboxone® (buprenorfina i nalokson) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od narkotyków opioidowych w warunkach polskich. Wykaz refundowanych leków, środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych.



Tabela 15. Parametry modelowania.

Nr	Nazwa parametru	Wartość	Dolna granica*	Górna granica**	Opis / źródła danych	
-	Skłonność do zapłaty za dodatkowy QALY / LY	119 577 PLN	-	-	[29], [34], [35], [42], [43]	
-	Liczba miesięcy w cyklu - długość cyklu	1	-	-	-	
1	Długość horyzontu czasowego [lata]	104,167	1,000	104,167	Por. rozdział 3.3.	
2	Roczna stopa dyskontowa dla efektów	3,5%	0,0%	5,0%	[1], [34]	
3	Roczna stopa dyskontowa dla kosztów	5,0%	0,0%	10,0%		
Charakterystyka pacjentów						
4	Rok rozpoczęcia leczenia substytucyjnego	27	17	57	[65]	
5	Odsetek kobiet	40%	18%	65%	Na podstawie [65], dane potwierdzone przez wyniki badania INSIGHT z Polski (33%) [101]	
█	█	█	█	█	█	
█	█	█	█	█	█	
█	█	█	█	█		
█	█	█	█	█		
9	Odsetek pacjentów wstrzykujących niedozwolone substancje - w trakcie leczenia substytucyjnego	Metadonem	41,9%	39,0%	44,7%	Wyniki badania EQUATOR dla punktu końcowego uwzględniającego użytkowanie heroiny [104]; potwierdzono wynikami badania INSIGHT (26 z 58 pacjentów wstrzykuje leki, z czego 52 było na metadonie) [101]
10		Buprenorfiną (Suboxone)	19,5%	14,8%	24,7%	
11	█	█	█	█	█	

Nr	Nazwa parametru	Wartość	Dolna granica*	Górna granica**	Opis / źródła danych	
					[REDACTED]	
12	Odsetek pacjentów zatrudnionych po zakończeniu leczenia substytucyjnego	11%	7%	16%	Na podstawie danych z badania EQUATOR [105] - odsetek pracujących użytkowników narkotyków w Niemczech	
Retencja na leczeniu						
13	Roczny współczynnik retencji wśród pacjentów rozpoczynających leczenie substytucyjne (po 1 - 2 miesiącach terapii)	61%	56%	66%	Na podstawie wyników badania obserwacyjnego w Niemczech [58]	
14	Względny hazard (HR) dla retencji w przypadku pacjentów leczonych przez 2 - 6 miesięcy	2,0	1,6	2,4		
15	Względny hazard (HR) dla retencji wśród pacjentów leczonych substytucyjnie przez co najmniej 6 miesięcy	2,7	2,1	4,4		
-	Iloraz szans (OR) dla retencji przy porównaniu Suboxone i metadonu	Wariant 1	0,63	0,49	0,82	Por. informacje w arkuszu 'Retention'; Scenariusz 2. uwzględniający wyniki meta-regresji jest zależny od wysokości dawek metadonu i buprenorfiny
-		Wariant 2	0,54	0,43	0,70	
-		Wariant 3	1,00	1,00	1,00	
16		Wybrany	1,00	1,00	1,00	Wybór Użytkownika (arkusz 'Main assumptions')
17	Względny hazard (HR) dla retencji przy leczeniu substytucyjnym w warunkach ambulatoryjnych w odniesieniu do leczenia przeprowadzanego w wyspecjalizowanych ośrodkach leczenia uzależnień	1,4	1,10	1,70	Na podstawie wyników badania obserwacyjnego w Niemczech [58]	
Śmiertelność pacjentów z analizowanej populacji						
18	Standaryzowany współczynnik śmiertelności (SMR) wśród	14,68	13,01	16,35	Na podstawie aktualnego przeglądu systematycznego	

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i z perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Suboxone® (buprenorfina i nalokson) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od narkotyków opioidowych w warunkach polskich. Wykaz refundowanych leków, środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych.



Nr	Nazwa parametru	Wartość	Dolna granica*	Górna granica**	Opis / źródła danych	
	pacjentów uzależnionych od opioidów w odniesieniu do populacji generalnej				badan [50]	
-	Względna śmiertelność pacjentów po zakończeniu leczenia substytucyjnego metadonem ze wszystkich powodów (względna śmiertelność w odniesieniu do śmiertelności pacjentów leczonych substytucyjnie metadonem)	Wariant 1	4,13	2,86	5,94	Iloraz szans (OR); taki sam dla pacjentów po zakończonym leczeniu buprenorfiną jak i metadonem, zgodnie z wynikami [59]
-		Wariant 2	2,52	1,59	4,00	Iloraz współczynników zapadalności (RR); taki sam dla obydwu interwencji, zgodnie z wynikami [50]
-		Wariant 3	5,98	2,88	12,45	Iloraz współczynników zapadalności (RR); różny dla pacjentów po zakończonym leczeniu metadonem i buprenorfiną, zgodnie z wynikami [64] (dane dotyczą wyższej śmiertelności po zakończeniu leczenia w trakcie pierwszych 12 miesięcy)
19		Wybrany	2,52	1,59	4	Wybór Użytkownika (arkusz 'Main assumptions')
-	Względna śmiertelność pacjentów po zakończeniu leczenia substytucyjnego Suboxone ze wszystkich powodów (względna śmiertelność w odniesieniu do śmiertelności pacjentów leczonych substytucyjnie metadonem)	Wariant 1	4,13	2,86	5,94	Iloraz szans (OR); taki sam dla pacjentów po zakończonym leczeniu buprenorfiną jak i metadonem, zgodnie z wynikami [59]
-		Wariant 2	2,52	1,59	4,00	Iloraz współczynników zapadalności (RR); taki sam dla obydwu interwencji, zgodnie z wynikami [50]
-		Wariant 3	4,32	2,08	9,00	Iloraz współczynników zapadalności (RR); różny dla pacjentów po zakończonym leczeniu metadonem i buprenorfiną, zgodnie z wynikami [64] (dane dotyczą wyższej śmiertelności po zakończeniu leczenia w trakcie pierwszych 12 miesięcy)
20		Wybrany	2,52	1,59	4	Wybór Użytkownika (arkusz 'Main assumptions')
-	Względna śmiertelność pacjentów	Wariant 1	0,55	0,34	0,89	Na podstawie wyników wieloczynnikowej regresji



Nr	Nazwa parametru	Wartość	Dolna granica*	Górna granica**	Opis / źródła danych	
	leczonych Suboxone w odniesieniu do pacjentów leczonych metadonem				logistycznej (OR) danych pacjentów leczonych substytucyjnie w Niemczech (Nationally Representative Cohort Study) [59]	
-		Wariant 2	0,75	0,55	1,03	Na podstawie wyników regresji Poisson'a danych z Nowej Południowej Walii (Australia) [93]
		Wariant 3	1,00	1,00	1,00	Brak różnic w śmiertelności pomiędzy porównywanymi interwencjami
21		Wybrany	0,55	0,34	0,89	Wybór Użytkownika (arkusz 'Main assumptions')
Schemat i warunki leczenia substytucyjnego w Polsce						
■		■	■	■		
■		■	■	■		
■		■	■	■		
■		■	■	■		
26	Punkt początkowy leczenia substytucyjnego Suboxone w warunkach ambulatoryjnych - po zakończonym leczeniu w wyspecjalizowanym ośrodku przez następującą liczbę miesięcy:	0	0	6	Założenie zgodne z [159]; w ramach analizy wrażliwości uwzględniono aktualne zasady wydawania leku do domu [130]; nie dotyczy scenariusza 1.	
■		■	■	■		

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i z perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Suboxone® (buprenorfina i nalokson) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od narkotyków opioidowych w warunkach polskich. Wykaz refundowanych leków, środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych.



Nr	Nazwa parametru	Wartość	Dolna granica*	Górna granica**	Opis / źródła danych	
Koszt leczenia substytucyjnego w warunkach polskich						
-	Wycena punktowa świadczeń medycznych programu leczenia substytucyjnego NFZ (świadczeń z zakresu 04.1740.008.02)	5.15.22.0000022	4	-	Aktualna wycena punktowa: 5.15.22.0000022 - 5.15.22.0000023 (metadon) and 5.15.22.0000024 - 5.15.22.0000025 (Suboxone) [36], [37]	
-		5.15.22.0000023	3	-		
-		5.15.22.0000024	4	-		
-		5.15.22.0000025	3	-		
-	Proponowany wzrost wyceny punktowej świadczeń 5.15.22.0000024 i 5.15.22.0000025:		1,000000	-	-	Propozycja zamawiającego; nie dotyczy scenariusza 3.
28	Koszt punktu za świadczenia z zakresu 04.1740.008.02 z perspektywy płatnika publicznego		8,64 PLN	7,50 PLN	9,00 PLN	Dane uzyskane w ramach przeglądu Informatora NFZ o umowach [27] (uwzględniono wszystkich świadczeniobiorców z 2015 roku), średnia ważona liczbą kontraktu: 8,64 PLN; zakres: 7,50 - 9,00. Analogiczne dane uzyskane w ramach badania kwestionariuszowego: 8,18 PLN; 95% CI: 7,44 - 8,94; zakres: 7,20 - 9,00
I	[REDACTED]		[REDACTED]	I	I	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	I	I	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	I	I	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
-	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Nr	Nazwa parametru	Wartość	Dolna granica*	Górna granica**	Opis / źródła danych	
Dodatkowe koszty bezpośrednie medyczne związane z przeprowadzonym leczeniem substytucyjnym						
■						
■						
■						
■						
Jakość życia (wagi użyteczności)						
34	Jakość życia wśród osób z populacji generalnej Polski, w wieku równym lub poniżej wskazanej liczby lat:	24	0,968	0,962	0,974	EQ-5D [166]
35		34	0,962	0,956	0,968	
36		44	0,943	0,937	0,949	
37		54	0,903	0,891	0,915	
38		64	0,861	0,849	0,873	
39		74	0,815	0,797	0,833	
40		>=75	0,730	0,703	0,757	
I						
I						

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i z perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Suboxone® (buprenorfina i nalokson) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od narkotyków opioidowych w warunkach polskich. Wykaz refundowanych leków, środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych.



Nr	Nazwa parametru	Wartość	Dolna granica*	Górna granica**	Opis / źródła danych	
-		Wariant 3	0,6635	0,5244	0,8025	[146] (najniższe raportowane EQ-5D)
-		Wariant 4	0,7310	0,7127	0,7493	meta-analiza badań [73], [81]-[84], [146]-[148]; Cochran Q = Q = 76,657148 (df = 8) P < 0,0001; Model efektów losowych (DerSimonian-Laird)
-		Wariant 5	0,7048	0,6801	0,7295	meta-analiza badań [81]-[83], [146]-[148] (EQ-5D); Cochran Q = 59,546303 (df = 6) P < 0,0001; Model efektów losowych (DerSimonian-Laird)
41		Wybrany	0,7048	0,6801	0,7295	Wybór Użytkownika; uwzględniono wyłącznie dane EQ-5D, por. arkusz 'SR QoL'
-		Wariant 1	0,0080	0,0021	0,0139	[80]
-	Zmiana w jakości życia wśród pacjentów leczonych substytucyjnie przez co najmniej 12 miesięcy	Wariant 2	0,0697	0,0560	0,0890	[81]
-		Wariant 3	0,0110	-0,0249	0,0469	[83]
-		Wariant 4	0,0302	-0,0156	0,0760	Meta-analiza badań [80], [81], [83]; Cochran Q = 47,895487 (df = 2) P < 0,0001; Model efektów losowych (DerSimonian-Laird)
42		Wybrany	0,0302	-0,0156	0,0760	Wybór Użytkownika; uwzględniono wyłącznie dane EQ-5D, por. arkusz 'SR QoL'
-		Wariant 1	0,0300	-0,0514	0,1114	[73]
-	Różnica pomiędzy jakością życia pacjentów stosujących Suboxone i metadon w analizowanym wskazaniu	Wariant 2	0,1300	-0,0662	0,3262	[84]
-		Wariant 3	0,0447	-0,0305	0,1198	Meta-analiza badań [73], [84]; Cochran Q = 0,851625 (df = 1) P = 0,3561; Model efektów stałych (odwróconych wariancji)

Nr	Nazwa parametru		Wartość	Dolna granica*	Górna granica**	Opis / źródła danych
		Wariant 4	0,0000	0,0000	0,0000	Założono brak różnic [89]
43		Wybrany	0,0447	-0,0305	0,1198	por. arkusz 'SR QoL' Wyniki badań [79] (Suboxone) lub [90] (buprenorfina) potwierdzają wyższą jakość życia pacjentów stosujących leczenie oparte o buprenorfinę w odniesieniu do metadonu. Pośrednio takie wnioski można wyciągnąć na podstawie wyników [95].
-	Różnica w jakości życia pomiędzy pacjentami zaprzestającymi leczenie substytucyjne w odniesieniu do pacjentów leczonych substytucyjnie	Wariant 1	-0,0600	-0,1266	0,0066	[85]
-		Wariant 2	-0,0200	-0,0530	0,0130	[80]
-		Wariant 3	-0,0279	-0,0574	0,0017	Meta-analiza badań [80], [85]; Cochran Q = 1,112471 (df = 1) P = 0,2915; Model efektów stałych (odwróconych wariacji)
44		Wybrany	-0,0279	-0,0574	0,0017	Wybór Użytkownika; uwzględniono wyłącznie dane EQ-5D. por. arkusz 'SR QoL'
Parametry związane z kosztami pośrednimi						
-	Wiek przejścia na emeryturę w Polsce		67,0	-	-	[106]
-	Średnie miesięczne wynagrodzenie pracownika		4054,89 PLN	-	-	[110]
-	Liczba dni nieobecności w pracy, w miesiącu wśród pracujących pacjentów przyjmujących niedozwolone substancje		2,20	-	-	Na podstawie danych z USA [111]-[113]
-	Liczba dni nieobecności w pracy wśród pracujących pacjentów nieprzyjmujących niedozwolonych substancji		0,83	-	-	Na podstawie danych dla przeciętnego pracownika w USA [111]-[113]
I				I	I	

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i z perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Suboxone® (buprenorfina i nalokson) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od narkotyków opioidowych w warunkach polskich. Wykaz refundowanych leków, środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych.



Nr	Nazwa parametru		Wartość	Dolna granica*	Górna granica**	Opis / źródła danych
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	I	I	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	I	I	[REDACTED]

\* 95% LCI lub minimum; \*\*95% UCI lub maksimum.

---

W tabeli powyżej przedstawiono parametry stanowiące bezpośrednie dane wejściowe modelu decyzyjnego. Szczegóły dotyczące kalkulacji każdego z wtórnych parametrów przedstawiono w dołączonym do niniejszego opracowania skoroszybie MS Excel 2007 zawierającym model decyzyjny (m.in. arkusze: „*Input variables*”, „*Experts' survey*”).

We wspomnianych arkuszach znajdują się również szczegółowe informacje na temat parametrów rozkładów dopasowanych do ww. parametrów niepewnych oraz o typie tych rozkładów

W ramach analizy ekonomicznej uwzględniono dodatkowo prawdopodobieństwo zgonu Polaka w 2013 roku określone z uwzględnieniem danych z populacji generalnej Polski [71] (szczegóły w arkuszu „*Input variables*” modelu decyzyjnego).

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i z perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Suboxone® (buprenorfina i nalokson) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od narkotyków opioidowych w warunkach polskich. Wykaz refundowanych leków, środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych.

---



#### **4. Wyniki analizy ekonomicznej**

##### **4.1. Wyniki analizy podstawowej**

Zestawienie kosztów-konsekwencji zastosowania produktu leczniczego Suboxone® oraz opcjonalnych technologii refundowanych wśród pacjentów z analizowanej populacji, w horyzoncie czasowym trwania życia pacjenta oraz z perspektywy płatnika publicznego, z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i z perspektywy społecznej przedstawiono w tabeli poniżej.



Tabela 16. Wyniki analizy ekonomicznej: zestawienie kosztów-konsekwencji.

Kategoria	Punkt końcowy analizy	I. Suboxone® (leczenie ambulatoryjne)	II. Metadon*	III. Buprenorfina (np. Bunondol®)*
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	I	[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]	I	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i z perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Suboxone® (buprenorfina i nalokson) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od narkotyków opioidowych w warunkach polskich. Wykaz refundowanych leków, środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych.



Kategoria	Punkt końcowy analizy	I. Suboxone® (leczenie ambulatoryjne)	II. Metadon*	III. Buprenorfina (np. Bunondol®)*
		I		
		I		
		I		

Kategoria	Punkt końcowy analizy	I. Suboxone® (leczenie ambulatoryjne)	II. Metadon*	III. Buprenorfina (np. Bunondol®)*
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]

\* program leczenia substytucyjnego NFZ

Tabela 17. Progowe ceny zbytu netto o których mowa w § 5 ust. 1 pkt 4. (lub ust. 4) i § 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia [34] określone dla analizy podstawowej.

Perspektywa	Kryterium progowe	Prezentacja wnioskowanej technologii	Cena zbytu netto vs. metadon	Cena zbytu netto vs. buprenorfina
[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]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i z perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Suboxone® (buprenorfina i nalokson) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od narkotyków opioidowych w warunkach polskich. Wykaz refundowanych leków, środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych.



Perspektywa	Kryterium progowe	Prezentacja wnioskowanej technologii	Cena zbytu netto vs. metadon	Cena zbytu netto vs. buprenorfina
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Przedstawiono progowe ceny zbytu netto z dokładnością do 1/10.000, gdyż taka dokładność pozwala uzyskać zrównanie współczynników kosztów-żyteczności porównywanych interwencji z wykorzystaniem modelu decyzyjnego dołączonego do niniejszego opracowania.

Na podstawie zaprezentowanych wyników analizy podstawowej ustalono, że stosowanie wnioskowanej technologii przy uwzględnieniu proponowanych warunków finansowania wiąże się z:

- wyższą skutecznością (dłuższym zdyskontowanym życiem i życiem skorygowanym o jakość),
- wyższym kosztem całkowitym zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne,
- niższym bezwzględnym współczynnikiem kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego w odniesieniu do metadonu, ale wyższym współczynnikiem kosztów-użyteczności z w/w perspektywy w odniesieniu do buprenorfiny,
- wyższym bezwzględnym współczynnikiem kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne w odniesieniu do metadonu i buprenorfiny,
- niższym kosztem całkowitym i niższym bezwzględnym współczynnikiem kosztów-użyteczności z perspektywy społecznej w odniesieniu do metadonu i buprenorfiny.

W ramach analizy podstawowej wykazano, że zastosowanie produktu leczniczego Suboxone® w leczeniu substytucyjnym pacjentów z analizowanej populacji w miejsce stosowania metadonu i buprenorfiny w ramach programu leczenia substytucyjnego NFZ wiąże się [REDACTED]

Wykazano, że w horyzoncie czasowym ustalonym na poziomie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji zastosowanie produktu Suboxone® w miejsce metadonu (program leczenia substytucyjnego NFZ) przy wpisaniu ocenianego produktu do Wykazu refundowanych leków, środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych wiąże się z [REDACTED]

Stosowanie produktu Suboxone® w miejsce buprenorfiny (program leczenia substytucyjnego NFZ) przy wpisaniu ocenianego produktu do Wykazu refundowanych leków, środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych wiąże się [REDACTED]

Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności dla zastosowania produktu Suboxone® w miejsce metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów wyniósł [REDACTED]

[REDACTED] przy wpisaniu ocenianego produktu do Wykazu refundowanych leków, środków specjalnego przeznaczenia

żywieniowego i wyrobów medycznych i w horyzoncie czasu trwania życia pacjenta z analizowanej populacji.

W odniesieniu do buprenorfiny stosowanej w ramach programu leczenia substytucyjnego NFZ stosowanie wnioskowanej technologii na proponowanych warunkach wiązało się z inkrementalnym współczynnikiem kosztów-użyteczności na poziomie [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki analizy podstawowej świadczą, iż stosowanie produktu Suboxone® w analizowanym wskazaniu przy wpisaniu ocenianego produktu do Wykazu refundowanych leków, środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych i w horyzoncie czasu trwania życia pacjenta z analizowanej populacji jest: [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

#### **4.2. Wyniki analizy wrażliwości**

##### **4.2.1. Jednokierunkowa i progowa analiza wrażliwości**

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dotyczące kosztów całkowitych z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne, kosztów całkowitych z perspektywy płatnika publicznego, kosztów całkowitych

z perspektywy społecznej, lat życia, lat życia skorygowanych o jakość, różnicy w kosztach całkowitych z każdej z analizowanych perspektyw ekonomicznych, wysokości inkrementalnych i bezwzględnych współczynników kosztów-użyteczności z każdej z analizowanych perspektyw ekonomicznych oraz cen zbytu netto o których mowa w §5 ust 1 pkt 4 i ust 6 pkt 3 Rozporządzenia [34] przedstawiono w arkuszu „DSA” skoroszytu MS Excel 2007™ dołączonego do niniejszego opracowania.

Ze względu na obszerność wymaganych wyników analizy wrażliwości nie zostały one skopiowane do niniejszego raportu.

W ramach przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości (testującej wpływ zmiany każdego parametru niepewnego z Tabela 15.; przeprowadzono 88 scenariuszy analizy wrażliwości dla 44 parametrów niepewnych) zidentyfikowano parametry o największym wpływie na wnioskowanie. W wyniku zmiany wartości wspomnianych parametrów w zdefiniowanym zakresie zmienności (95% CI lub zakres minimum-maksimum), zmianie uległo wnioskowanie z analizy podstawowej.

W ramach przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości wykazano wysoką stabilność wnioskowania z analizy podstawowej.

Zmiana każdego z analizowanych 44 parametrów niepewnych w zdefiniowanym zakresie zmienności nie spowodowała zmiany wnioskowania w odniesieniu do analizy podstawowej dla porównania wnioskowanej technologii z metadonem.

Tylko jeden z 88 scenariuszy spowodował zmianę wnioskowania dla porównania wnioskowanej technologii z buprenorfina – przyjęcie górnej granicy niepewności parametru 31. (dodatkowy miesięczny koszt wśród pacjentów niewstrzykujących niedozwolonych substancji w trakcie leczenia substytucyjnego) spowodowało, że wnioskowana technologia nie była opłacalna w odniesieniu do stosowania buprenorfiny.

W/w zmiana wynika z zakładanego dodatkowego efektu wnioskowanej technologii w odniesieniu do komparatora (wyższa retencja na leczeniu substytucyjnym przeprowadzonym w warunkach ambulatoryjnych – parametr 17.) – wzrost kosztu ponoszonego w trakcie leczenia substytucyjnego przy przedłużonym okresie leczenia z wykorzystaniem wnioskowanej technologii przekłada się na wzrost kosztu całkowitego

[Redacted text block]

Przedstawione obliczenia dotyczą zmiany wyłącznie jednego parametru. Wydaje się, że wszystkie koszty dodatkowe wśród analizowanych pacjentów (w trakcie leczenia vs. po zakończeniu leczenia; pacjent wstrzykujący vs. pacjent niewstrzykujący – parametry 30.-33.) są ze sobą skorelowane.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Przy zmianie wartości parametrów: 30. (górną granicą wysokości dodatkowego kosztu opieki w trakcie leczenia substytucyjnego wśród pacjentów wstrzykujących narkotyki), 31. (dolną granicą wysokości dodatkowego kosztu opieki w trakcie leczenia substytucyjnego wśród pacjentów niewstrzykujących narkotyków), 17. (dolną granicą dla względnego hazardu dla retencji pacjentów na leczeniu substytucyjnym przeprowadzonym w warunkach ambulatoryjnych), 8. (dolną granicą dawki buprenorfiny podawanej w produkcie Suboxone®) i 1. (jednoroczny horyzont czasowy analizy) zaobserwowano dominację wnioskowanej technologii z perspektywy płatnika publicznego nad stosowaniem metadonu i buprenorfiny w ramach programu NFZ.

Dodatkowo zmiana wartości parametrów: 3. (górną granicą), 4. (górną granicą) i 32. (górną granicą) spowodowała dominację wnioskowanej technologii z perspektywy płatnika publicznego nad stosowaniem buprenorfiny.

Podsumowując należy uznać, że z wysokim prawdopodobieństwem zależności określone w ramach analizy podstawowej będą obserwowane w praktyce klinicznej.



#### 4.2.2. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości dotyczące kosztów całkowitych z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne, kosztów całkowitych z perspektywy płatnika publicznego, kosztów całkowitych z perspektywy społecznej, lat życia, lat życia skorygowanych o jakość, różnicy w kosztach całkowitych z każdej z analizowanych perspektyw ekonomicznych, wysokości inkrementalnych i bezwzględnych współczynników kosztów-użyteczności z każdej z analizowanych perspektyw ekonomicznych oraz cen zbytu netto o których mowa w §5 ust 1 pkt 4 i ust 6 pkt 3 Rozporządzenia [34] przedstawiono w arkuszu „DSA” skoroszytu MS Excel 2007™ dołączonego do niniejszego opracowania.

Ze względu na obszerność wymaganych wyników analizy wrażliwości nie zostały one skopiowane do niniejszego raportu.

W ramach wielokierunkowej analizy wrażliwości, w tym analizy wartości skrajnych wykazano wysoką stabilność wnioskowania z analizy podstawowej.

W przypadku testowania wpływu uwzględnienia opcjonalnych źródeł informacji oraz alternatywnych scenariuszy dotyczących newralgicznych założeń (43 scenariusze wielokierunkowej analizy wrażliwości), nie zaobserwowano zmiany wnioskowania w odniesieniu do analizy podstawowej.

Wykazano, że realizacja scenariuszy wielokierunkowej analizy wrażliwości i analizy testującej alternatywne źródła informacji i założenia nie spowodowała zmiany wnioskowania w odniesieniu do analizy podstawowej (dla wszystkich scenariuszy analizy wrażliwości wnioskowana technologia jest opłacalna w odniesieniu do komparatora).

Na uwagę zasługuje, że uwzględnienie różnicy w retencji na leczeniu buprenorfiną i metadonem (scenariusze 1. i 2. opisane w rozdziale 3.6.1.1.) wykazano dominację wnioskowanej technologii nad metadonem z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne – przy wyższym ryzyku rezygnacji z leczenia po zastosowaniu Suboxone® i niższych kosztach opieki wśród pacjentów po zakończonym leczeniu substytucyjnym generowane są niższe całkowite koszty leczenia w grupie badanej, co przy dodatkowych efektach związanych z niższą śmiertelnością wskazuje na dominację.

Z perspektywy płatnika publicznego dominację wnioskowanej technologii nad metadonem zaobserwowano w przypadku:

- realizacji scenariusza 3. dla różnicy w śmiertelności pomiędzy pacjentami stosującymi buprenorfinę i metadon (por. rozdział 3.6.1.2.),

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i z perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Suboxone® (buprenorfina i nalokson) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od narkotyków opioidowych w warunkach polskich. Wykaz refundowanych leków, środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych.



- braku wzrostu retencji na leczeniu przeprowadzanym w warunkach ambulatoryjnych,
- horyzontu czasowego nie dłuższego od 10 lat.

Z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne dominację wnioskowanej technologii nad komparatorem zaobserwowano w przypadku horyzontu czasowego nie dłuższego od 5 lat.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

#### 4.2.3. Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA) dotyczące zakresu zmienności wyników analizy podstawowej (kosztów całkowitych z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne, kosztów całkowitych z perspektywy płatnika publicznego, lat życia, lat życia skorygowanych o jakość, różnicy w przedstawionych punktach końcowych, wysokości bezwzględnych kosztów-użyteczności z obydwu perspektyw ekonomicznych, wartości ICUR oraz cen zbytu netto o których mowa w §5 ust 2 pkt 4, ust 4 i ust 6 pkt 3 Rozporządzenia [34]) przedstawiono w arkuszu „PSA & VOI” skoroszytu MS Excel 2007™ dołączonego do niniejszego opracowania (w arkuszu „PSA & VOI” skoroszytu przy pomocy

okienka uruchamianego przyciskiem „Run PSA or show saved PSA results” można przedstawić wyniki PSA).

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości w zakresie oceny prawdopodobieństwa zdarzenia, że wnioskowana technologia jest opłacalna przy zakładanym maksymalnym koszcie uzyskania jednostki dodatkowego efektu zdrowotnego przedstawiono w tabeli poniżej.









**Tabela 18. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – prawdopodobieństwo opłacalności ocenianej technologii lekowej w odniesieniu do komparatorów.**

	Perspektywa ekonomiczna	
	Płatnik publiczny	Płatnik za świadczenia medyczne
Prawdopodobieństwo kosztowej- użyteczności Suboxone przy skłonności do zapłaty za QALY równej 119 577 PLN względem metadonu	99%	99%
Prawdopodobieństwo kosztowej- użyteczności Suboxone przy skłonności do zapłaty za QALY równej 119 577 PLN względem buprenorfiny	96%	89%

Wyniki przeprowadzonej probabilistycznej analizy wrażliwości wskazują, że prawdopodobieństwo opłacalności stosowania wnioskowanej technologii w miejsce metadonu wynosi 99% niezależnie od perspektywy ekonomicznej. Prawdopodobieństwo zdarzenia, że wnioskowana technologia jest opłacalna w odniesieniu do buprenorfiny zostało określone na poziomie 96% z perspektywy płatnika publicznego i 89% z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne.

Wyniki analizy wartości uzyskanych informacji przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 19. Wyniki analizy wartości uzyskanych informacji.**

	Suboxone®	Metadon	Buprenorfina
			
			

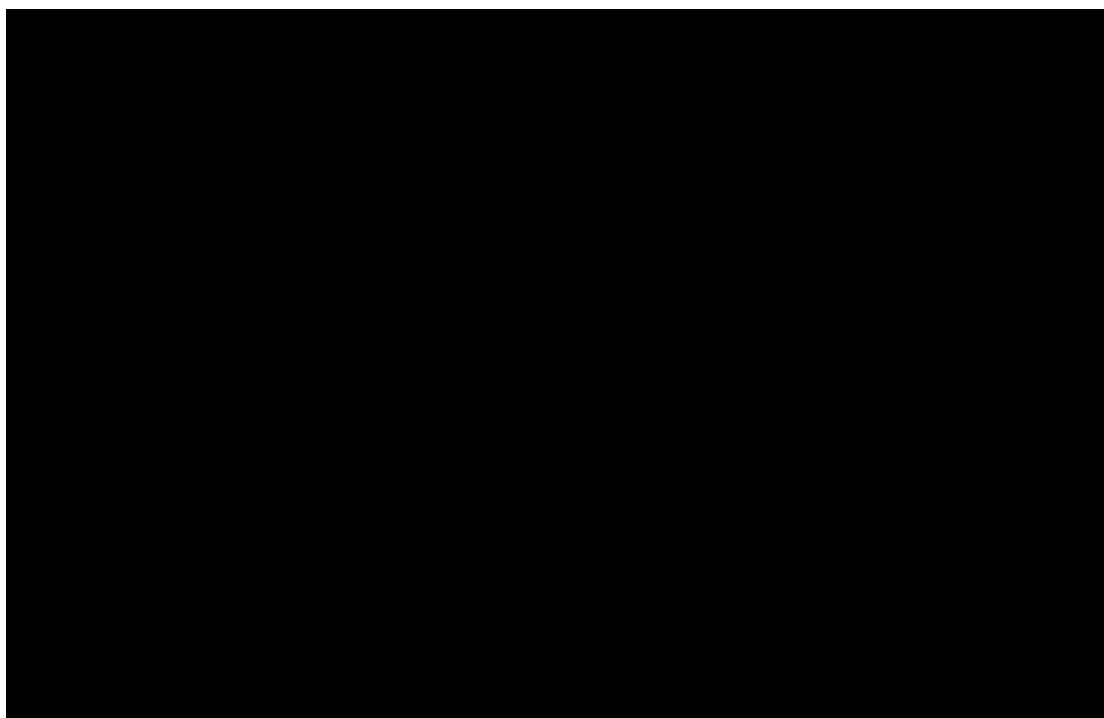
Akronimy: EVPI oczekiwany koszt informacji doskonałej; WTP skłonność do zapłaty

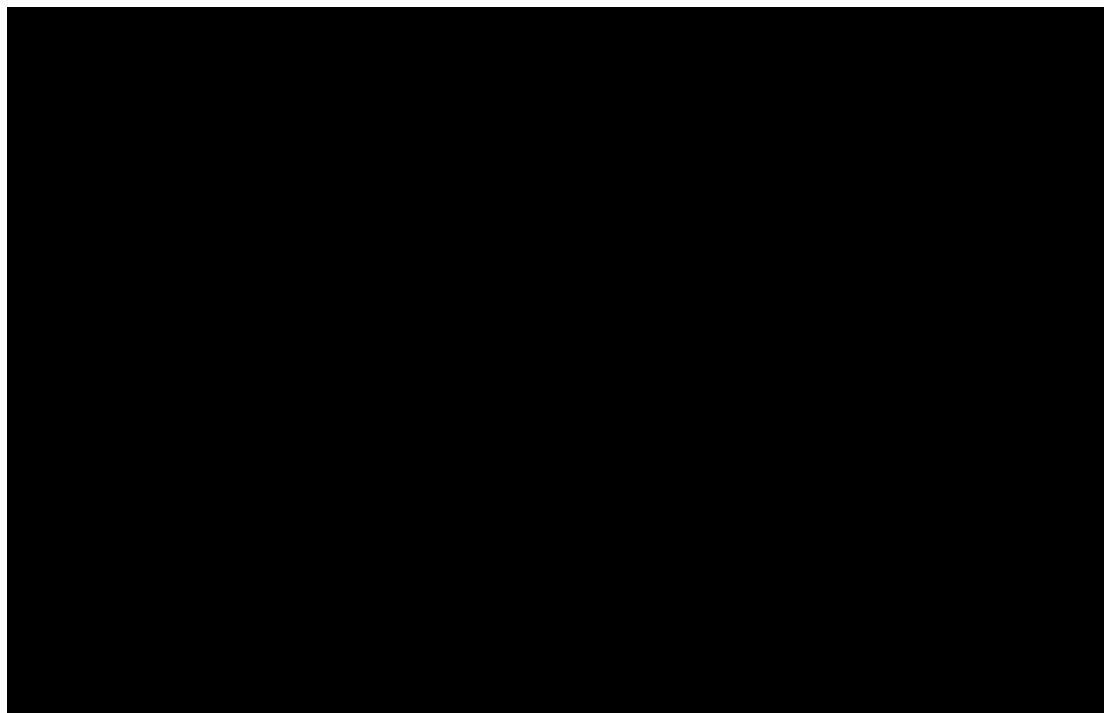
Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i z perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Suboxone® (buprenorfina i nalokson) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od narkotyków opioidowych w warunkach polskich. Wykaz refundowanych leków, środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych.



Przedstawione wyniki analizy wartości uzyskanych informacji świadczą, że przy skłonności do zapłaty za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość (QALY) wynoszącej 119 577 PLN stosowanie wnioskowanej technologii przy wpisaniu ocenianego produktu do Wykazu refundowanych leków, środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych i w horyzoncie czasu trwania życia pacjenta z analizowanej populacji wiąże się z najniższym kosztem eliminacji niepewności związanej z wyborem tego sposobu postępowania jako optymalnego pod względem kosztowej-  
użyteczności, co potwierdza wnioskowanie z analizy podstawowej.

Brak stosowania produktu leczniczego Suboxone® na sugerowanych warunkach wiąże się z utratą korzyści monetarnych na poziomie 109 tys. PLN z perspektywy płatnika publicznego oraz 101 tys. PLN z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne w przeliczeniu na jednego pacjenta i z horyzoncie trwania jego życia.





[Redacted text block]

[Redacted text block]

Ustalono, że ww. zależności są utrzymane przy skłonności do zapłaty za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość większej niż 0 PLN z perspektywy płatnika publicznego i wynoszącej co najmniej 40 tys. PLN z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne.

**4.3. Dodatkowy wariant – dodatkowe porównanie z produktem Bunondol® (warunki ambulatoryjne)**

Zestawienie kosztów-konsekwencji stosowania wnioskowanej technologii w odniesieniu do stosowania produktu Bunondol® w warunkach ambulatoryjnych (wariant hipotetyczny zakładający obrót apteczny produktem Bunondol®, co jest niezgodne z obowiązującymi przepisami i niezgodne z zarejestrowanymi wskazaniami dla tego produktu) zostało przedstawione w tabeli poniżej.

Ponieważ nie zidentyfikowano dodatkowych kosztów leczenia substytucyjnego z wykorzystaniem produktu Bunondol®, w opracowaniu założono, że wszystkie dodatkowe koszty stosowania wspomnianego produktu poza zarejestrowanymi wskazaniami będą tożsame z kosztami stosowania produktu Suboxone®. Ustalono, tym samym, że pomiędzy porównywanymi technologiami różnica dotyczy wyłącznie kosztu stosowania preparatów zawierających buprenorfinę.

Ponieważ nie ma możliwości finansowania produktu Bunondol® ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu, w ramach tego dodatkowego wariantu analizy ekonomicznej uwzględniono wyłącznie perspektywę płatnika za świadczenia medyczne - perspektywę wspólną płatnika publicznego i świadczeniobiorcy/chorego.

Tabela 20. Wyniki wariantu dodatkowego – wnioskowana technologia vs. produkt Bunondol® stosowany w warunkach ambulatoryjnych.

Kategoria	Punkt końcowy analizy	I. Suboxone®	II. Bunondol®	Różnica (I - II)
[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]	[Redacted]	[Redacted]



- bardziej skuteczne od stosowania metadonu i buprenorfiny w ramach programu leczenia substytucyjnego NFZ,
- droższe, ale kosztowo-użyteczne z perspektywy płatnika publicznego w odniesieniu do stosowania metadonu i buprenorfiny w analizowanym wskazaniu,
- droższe i również kosztowo-użyteczne z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne w odniesieniu do stosowania metadonu i buprenorfiny w analizowanym wskazaniu a także
- tańsze i dominujące nad metadonem i buprenorfiną z perspektywy społecznej, w horyzoncie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała wysoką stabilność wnioskowania z analizy podstawowej. Nie zaobserwowano zmian wnioskowania dla porównania wnioskowanej technologii z metadonem w przypadku realizacji wszystkich scenariuszy analizy wrażliwości. [REDACTED]

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości wykazano, że przy uwzględnieniu dostępnych dowodów naukowych opłacalność zastosowania wnioskowanej technologii jest opłacalne w odniesieniu do stosowania metadonu z pewnością wynoszącą co najmniej 99%. Prawdopodobieństwo zdarzenia, że wnioskowana technologia jest opłacalna w odniesieniu do buprenorfiny zostało określone na poziomie 96% z perspektywy płatnika publicznego i 89% z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne.



## 5. Ograniczenia niniejszej analizy

Do ograniczeń niniejszej analizy ekonomicznej zaliczono przede wszystkim ograniczenia związane z wiarygodnością źródeł informacji na temat skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii w odniesieniu do opcjonalnej technologii refundowanej – stosowania metadonu w analizowanym wskazaniu (por. rozdziały: 2.5., 3.5. i 3.6.) oraz wiarygodność estymacji poszczególnych kategorii kosztu pośredniego związanego z leczeniem uzależnień w warunkach polskich (por. rozdziały: 3.2. i 3.7.4.).

W przypadku analizowanego problemu zdrowotnego zarówno warunki eksperymentalne jak i warunki praktyczne ale z innych krajów mogą nie przekładać się na warunki leczenia substytucyjnego w danym kraju [118]. W ramach oceny skuteczności praktycznej zastosowania porównywanych interwencji wykorzystano informacje na temat skuteczności określone w innych warunkach niż polskie (Niemcy, Włochy, Wielka Brytania, Australia; por. rozdziały: 3.5. i 3.6.) niemniej nie odnaleziono dowodów pozwalających stwierdzić istotne różnice w warunkach leczenia uzależnień i doświadczeniu lekarzy prowadzących terapię pomiędzy np. Polską a Niemcami.

Do potencjalnych ograniczeń zakwalifikowano również uwzględnienie danych klinicznych raportowanych dla buprenorfiny niezależnie od jej postaci (z uwzględnieniem lub bez dodatku naloksonu w produkcji).

[REDACTED]

[REDACTED]

## 6. Walidacja wyników niniejszego opracowania

### 6.1. Walidacja wewnętrzna

Skonstruowany na potrzeby analizy model decyzyjny został poddany walidacji wewnętrznej w celu uniknięcia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu; systematycznie testowano model, wprowadzając dozwolone skrajne wartości wejściowe i uzyskując oczekiwane wyniki symulacji; testowano również powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych (również w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości nie zaobserwowano istotnych różnic w wynikach poszczególnych symulacji przy prognozie wynoszącej  $p=0,05$ ).

Kod programu analizowany był w poszukiwaniu błędów niezależnie przez 3 osoby.

### 6.2. Ocena konwergencji wyników niniejszej analizy z wynikami analogicznych porównań ekonomicznych – przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

Mając na uwadze ograniczenia modelu, przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia analogicznego porównania ekonomicznego.

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, EMBASE, MEDLINE (przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; [www.crd.york.ac.uk/crdweb](http://www.crd.york.ac.uk/crdweb); baza aktualizowana tylko do końca 2014 roku), *NIHR Health Technology Assessment programme* (<http://www.nets.nihr.ac.uk/programmes/hta>), *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR [26], Web of Knowledge, zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL; *Polska Bibliografia Lekarska*), bazę raportów HTA przy DIMDI ([www.dimdi.de](http://www.dimdi.de)), *ISPOR Scientific Presentations Database*, portale internetowe zagranicznych agencji Oceny Technologii Medycznych, w tym: *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), Australia, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), Kanada, *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), Anglia, *Haute Autorité de Santé* (HAS), Francja, *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG), Niemcy, *Scottish Medicines Consortium* (SMC), Szkocja, *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG), Walia, *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (SBU), Szwecja, KCE ([kce.fgov.be](http://kce.fgov.be)), Belgia oraz inne, zgodnie z informacjami na stronie [www.ispor.org/htaroadmaps/](http://www.ispor.org/htaroadmaps/).

#### Kryteria włączenia:

- pierwotne źródło informacji na temat wyników analizy ekonomicznej (CUA, CEA, CMA, CBA itd., zgodnie z definicją oceny ekonomicznej technologii medycznej przedstawianej przez Drummond i

wsp. [2]) zastosowania ocenianej interwencji (**produkt złożony Suboxone®**) w leczeniu substytucyjnym pacjentów z analizowanej populacji; uwzględniono zarówno abstrakty konferencyjne jak i publikacje pełno tekstowe i oceny technologii medycznych,

- wtórne opracowania zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/albo dodatkowe źródła informacji na temat samych kosztów lub zarówno kosztów jak i efektów klinicznych zastosowania porównywanych technologii medycznych,
- komentarze i odpowiedzi autorów analizy ekonomicznej (CUA, CEA, CMA, CBA itd.) lub analizy wpływu na budżet porównywanych interwencji.

#### Kryteria wykluczenia:

- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji lub opisu ograniczeń włączonych badań,
- analizy ekonomiczne uwzględniające pacjentów z innej populacji od wnioskowanej (np. osób u których wnioskowana interwencja stosowana jest wyłącznie w ramach detoksyfikacji),
- analizy ekonomiczne nie zawierające wnioskowanej interwencji, w tym również analiz ekonomicznych wyłącznie dla stosowania buprenorfiny (aspekt potencjalnie różnego kosztu preparatu buprenorfiny i produktu Suboxone®, nawet przy takiej samej efektywności klinicznej, przemawia za odrzuceniem źródeł uwzględniających wyłącznie ocenę ekonomiczną buprenorfiny),
- inne badania nie spełniające kryteriów analizy ekonomicznej.

W celu odnalezienia wszystkich doniesień naukowych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Strategię wyszukiwania zaprojektowana metodą ciągu prób i korekt. Kryteria wyszukiwania obejmowały wyłącznie interwencję (produkt złożony) oraz punkty końcowe (koszt, wynik zdrowotny zgodny z problemem zdrowotnym) i typ badania (zgodna z definicją Drummond i wsp. [2] analiza ekonomiczna, również jako części raportu oceny technologii lekowej).

Przy konstruowaniu kwerendy nie zastosowano ograniczeń do problemu zdrowotnego (populacji) – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie dużej czułości.

Zastosowano filtry:

- w CRD nie uwzględniono rekordów pochodzących z bazy przeglądów systematycznych efektywności klinicznej DARE (do każdego zapytania dodano wyrażenie *IN NHSEED, HTA*);
- przegląd embase.com przeprowadzono tylko dla bazy EMBASE – pominięto MEDLINE przeszukaną przez PubMed (do każdego zapytania dodano wyrażenie *AND [embase]/lim*).

Poza projektem kwerendy nie stosowano ograniczeń do języka zidentyfikowanych tekstów doniesień (przeszukanie z wykorzystaniem zapytań w języku angielskim). Wyniki przeglądu wraz ze skróconym przedstawieniem stosowanych zapytań przedstawiono w tabeli poniżej i na rysunku poniżej.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i z perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Suboxone® (buprenorfina i nalokson) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od narkotyków opioidowych w warunkach polskich. Wykaz refundowanych leków, środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych.



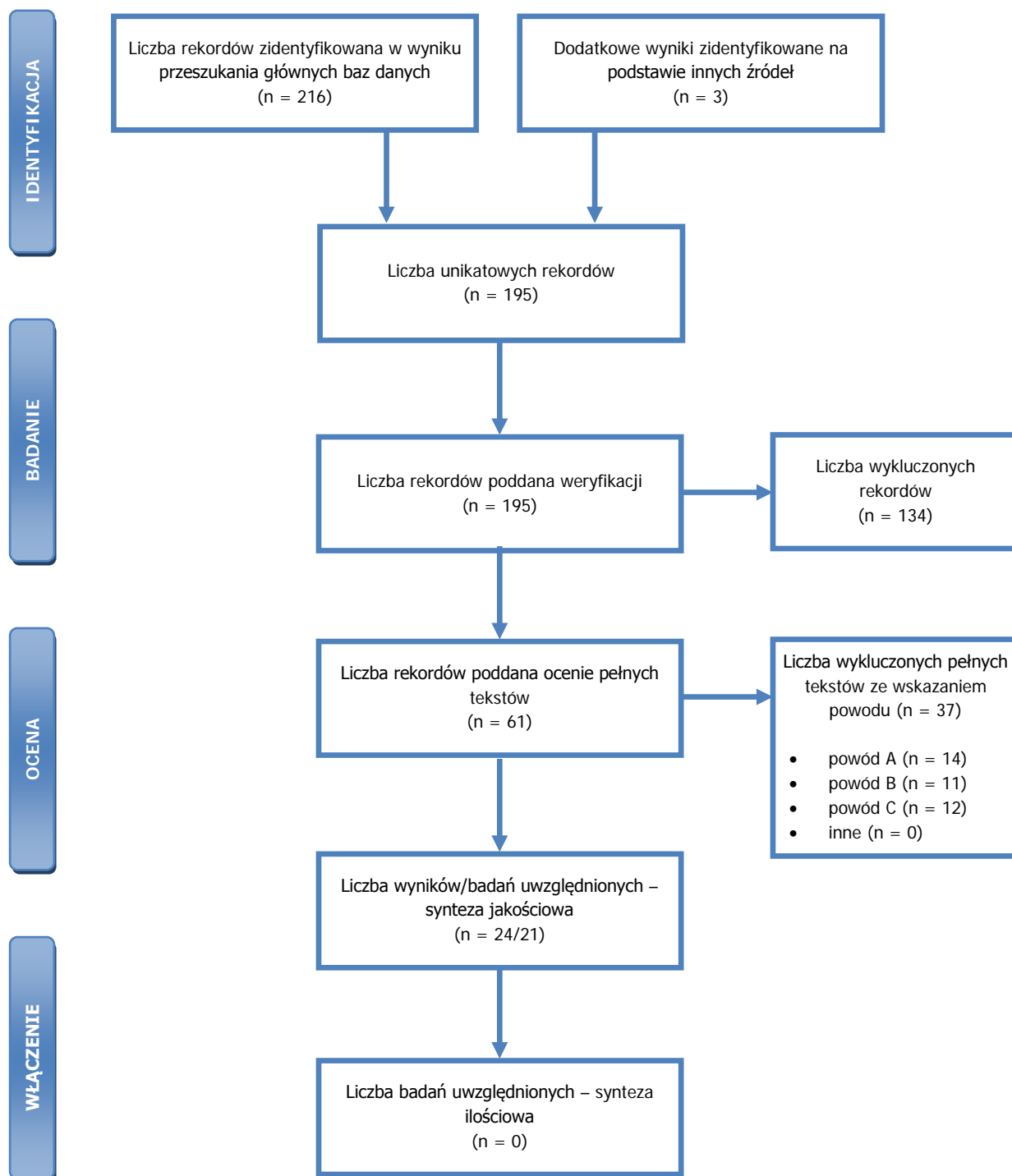
Tabela 21. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądów baz danych mającego na celu identyfikację opublikowanych analiz ekonomicznych (27.05.2015).

	Typ zapytania Zapytanie	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD (z wyrażeniem: /N NHSEED, HTA)	MEDLINE (PubMed)	Embase (bez MEDLINE; z wyrażeniem: AND [embase]/IIm)
#1	<p><u>Interwencja</u>  <i>(suboxone) OR (buprenorphine-naloxone combination) OR (buprenorphine hydrochloride plus naloxone hydrochloride) OR (buprenorphine hydrochloride plus naloxone hydrochloride dihydrate) OR (naloxone hydrochloride dihydrate plus buprenorphine hydrochloride) OR (naloxone hydrochloride plus buprenorphine hydrochloride) OR (naloxone plus buprenorphine) OR (suboxone) OR (buprenorphine and naloxone) OR (buprenorphine-naloxone) OR (buprenorphine plus naloxone) OR (buprenorphine + naloxone) OR (naloxone + buprenorphine) OR (buprenorphine hydrochloride + naloxone hydrochloride) OR (buprenorphine hydrochloride + naloxone hydrochloride dehydrate) OR (naloxone hydrochloride dihydrate + buprenorphine hydrochloride) OR (naloxone hydrochloride + buprenorphine hydrochloride) OR (bnx)</i></p>	17	1 060	2 743
#2	<p><u>Punkty końcowe / typ badania</u>  <i>(cost AND (effectiveness OR benefit OR efficacy OR utility OR comparison OR consequence OR of-illness OR minimization)) OR (economic AND (evaluation OR assessment OR analysis)) OR HTA OR (health technology assessment)</i></p>	-	349 373	334 664
#3	#1 AND #2 (#1, w przypadku CRD)	17	41	158
Suma rekordów		17 + 41 + 158 = 216		
Liczba unikatowych rekordów:		17 + 35 + 140 = 192		
Dodatkowe źródła informacji*:		3		

Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:		$17 + 35 + 140 + 3 = 195$
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:		$17 + 35 + 140 + 3 = 195$
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):		$15 + 16 + 27 + 3 = 61$
Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:	sumarycznie:	$7 + 11 + 19 + 0 = 37^{**}$
	• z powodu nieprawidłowej interwencji ( <b>powód A</b> ):	$5 + 5 + 4 + 0 = 14$
	• z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/albo opracowania wtórnego nie wnoszącego dodatkowych informacji ( <b>powód B</b> ):	$2 + 4 + 5 + 0 = 11$
	• z powodu odrębnej populacji/odrębnego wskazania ( <b>powód C</b> ):	$0 + 2 + 10 + 0 = 12$
	• inne:	0
Liczba wyników (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:		$8 + 6 + 8 + 3 = 24$ (21 badań)

\* na podstawie bibliografii doniesień włączonych do analizy pełnych tekstów, przeszukania ogólnodostępnych przeglądarek internetowych (tylko dla wyrażania dotyczącego interwencji – przedstawiono wyniki po weryfikacji w oparciu o streszczenia lub pełne teksty), czy wyniki przeszukania portali publikujących raporty HTA i/albo wyniki analiz ekonomicznych, *Cochrane Library* (sprawdzenie czy dostęp przez CRD pozwolił zidentyfikować wszystkie raporty HTA) czy [www.hta.ac.uk](http://www.hta.ac.uk) (identyfikacja najnowszych raportów potencjalnie nieuwzględnionych w CRD).

\*\* niektóre rekordy wykluczono z kilku powodów



Rysunek 3. Diagram selekcji umożliwiający identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (zmodyfikowany diagram PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie

Ze 195 unikatowych rekordów do oceny pełnych tekstów zakwalifikowano 61. 61% rekordów poddanych ocenie na poziomie pełnych tekstów odrzucono, włączając do przeglądu 24 rekordy (21 badań) [84]-[86], [114]-[123], [150], [151]-[157], [162]-[164].

Charakterystykę, wyniki i wnioski ze zidentyfikowanych badań przedstawiono w arkuszu „SR EE” modelu dołączonego do niniejszego opracowania.

Włączono:

- 3 rekordy opisujące wyniki analiz wpływu na budżet przeprowadzonej dla warunków hiszpańskich [122], [155], [157] (analiza zawiera zestawienie rocznych kosztów leczenia substytucyjnego),
- 1 opracowanie wtórne obejmujące wyniki ograniczonego przeglądu analiz ekonomicznych dla wnioskowanej technologii [150] (do przeglądu włączono tylko badania Doran, 2005 [116] i Geitona, 2012 [117]),
- 6 badań dotyczących samej analizy kosztów leczenia substytucyjnego bez oceny efektów zdrowotnych: Barnett, 2009 [120], Baser, 2011 [121], Rosenheck, 2001 [123], Kharitonova 2014 [154], Martínez-Raga, 2010 [122] i Khemiri 2014 [162];
- 14 badań zawierających analizę kosztów-efektywności z różnymi punktami końcowymi efektywności: Taylor, 2011 [84], Polsky, 2010 [85], Schackman, 2012 [86], National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE, Irlandia), 2007 [114], Scottish Medicines Consortium (SMC, Szkocja), 2007 [115], Doran, 2005 [116], All Wales Medicines Strategy Group (Walia), 2008 [118], Geitona, 2012 [117], [119], NCPE 2014 [151], Russell 2014 [153], Russell 2013 [156], Montesano 2013 [152], Clay 2014 [163], Khemiri 2014 [164].

Żadne z odnalezionych badań ekonomicznych nie porównywało różnych technologii stosowanych w różnych warunkach, tj. uwzględniało stosowanie porównywanych opcji terapeutycznych w takich samych warunkach. Tylko w badaniu Montesano 2013 [152], w ramach prospektywnego badania randomizowanego, zestawiono koszty i konsekwencje stosowania produktu Suboxone® w leczeniu substytucyjnym prowadzonym przez wyspecjalizowane ośrodki medyczne oraz leczeniu prowadzonym w warunkach ambulatoryjnych za pośrednictwem aptek.

Dodatkowo w raporcie NCPE z 2014 roku podano wyniki obliczeń Agencji dotyczące stosowania Suboxone® w warunkach ambulatoryjnych [151], przy czym nie jest możliwa ocena poczynionych założeń w ramach wspomnianego wariantu (nie określono sposobu wydawania pacjentowi leku).

12 badań dostępnych było w formie pełnych publikacji [85], [86], [116], [117], [119] (abstrakt konferencyjny do badania [117]), [120]-[123], [150], [152], [155], [157], [163], [164], 1 badanie dostępne było w formie abstraktu konferencyjnego i plakatu [84], 4 badania tylko w formie abstraktu

konferencyjnego [153], [154], [156], [162], a 4 dostępne były w formie streszczenia z raportu oceny technologii medycznej [114], [115], [118], [151].

Porównanie wnioskowanej technologii z metadonem uwzględniono w 14 badaniach [84], [114]-[123], [150], [151], [154]-[157].

Jak wspomniano, proponowane warunki realizacji leczenia substytucyjnego uwzględniono jedynie ramach badania Montesano 2013 [152], jednak nie uwzględniono w nim metadonu jako komparatora dla Suboxone® podawanego w warunkach ambulatoryjnych.

W ramach 6 badań wykazano, że stosowanie Suboxone® jest tańsze od metadonu [84], [117], [119] (abstrakt konferencyjny do badania [117]), [120], [121], [151] w ramach jednego badania [123] ustalono, że wnioskowana technologia jest tak samo kosztowna jak komparator, natomiast w ramach pozostałych badań [114], [115], [116], [118], [122] wykazano (z perspektywy płatnika publicznego albo z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne), że wnioskowana technologia jest droższa od metadonu.

Wśród 5 badań uwzględniających kalkulację QALY wszystkie wskazywały na przewagę produktu Suboxone® nad metadonem pod względem tego punktu końcowego [84], [114], [115], [118], [151]. Poza ww. badaniami wyższą skuteczność wnioskowanej technologii nad metadonem określono dodatkowo w ramach 3 badań: [116] i [117], [119] (abstrakt konferencyjny do badania [117]), [156].

Generalnie zasadność ekonomiczna zastosowania Suboxone® w miejsce metadonu została wykazana w ramach wszystkich badań za wyjątkiem dwóch [114], [122]. Wykazana opłacalność wnioskowanej technologii w ramach raportu HTA przedłożonego NCPE, została częściowo podważona przez analityków Agencji – podważano zasadność uwzględnienia dodatkowego efektu zdrowotnego zastosowania Suboxone® w odniesieniu do metadonu na podstawie wyników badania klinicznego wskazującego takie same wyniki zdrowotne obydwu interwencji [151].

W pilotażowym badaniu Montesano 2013 [152] wykazano, że stosowanie produktu Suboxone® w warunkach ambulatoryjnych (za pośrednictwem aptek) jest tańsze o 61% (koszty bezpośrednie medyczne) – 75% (koszty bezpośrednie niemedyczne) w porównaniu do standardowego programu leczenia substytucyjnego (programu analogicznego do prowadzonego w warunkach polskich). Wykazano, że stosowaniu ocenianego produktu w warunkach ambulatoryjnych towarzyszy:

- 63% redukcja kosztu całkowitego płatnika;



- wzrost poziomu satysfakcji pacjenta (m.in. domeny: zdolność do pracy, codzienne czynności, kontakty społeczne) o 64% w 3. miesiącu i 83% w 6. miesiącu terapii;
- nieznacznie niższa retencja na leczeniu w 3. miesiącu terapii i taka sama retencja na leczeniu po 6 miesiącach terapii;

w odniesieniu do stosowania tego produktu w ramach standardowego programu leczenia substytucyjnego.

Mając powyższe na uwadze należy stwierdzić, iż wyniki przeprowadzonego przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych potwierdzają wnioski otrzymane w ramach niniejszego opracowania (zaobserwowano pełną zgodność wnioskowania z opublikowanych analiz ekonomicznych i niniejszej analizy).

Na uwagę zasługuje, że w ramach badania [118] zwrócono uwagę na fakt, iż w przypadku analizowanego problemu zdrowotnego zarówno warunki eksperymentalne jak i warunki praktyczne ale z innych krajów (USA, Australia) mogą nie przekładać się na warunki danego kraju. Wszystkie odnalezione badania ekonomiczne dotyczyły indywidualnego finansowania poszczególnych leków, co nie odzwierciedla sytuacji obowiązującej w Polsce (ryczałt za lek i obsługę programu łącznie).

### **6.3. Walidacja zewnętrzna**

Nie zidentyfikowano innych niż przedstawionych w poprzednim rozdziale źródeł informacji umożliwiających przeprowadzenie walidacji zewnętrznej.

## 7. Dyskusja

Przedmiotem opracowania była ocena ekonomiczna stosowania produktu Suboxone® w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów przy wpisaniu ocenianego produktu do Wykazu refundowanych leków, środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych. Oceniono adekwatność proponowanego sposobu finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych do uzyskiwanych efektów zdrowotnych.

W ramach analizy ekonomicznej wykorzystano opublikowane źródła informacji, a w przypadku ich braku informacje nieopublikowane uzyskane w ramach badania kwestionariuszowego lub informacje dostarczone przez Wnioskodawcę.

Szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji przedstawiono w rozdziałach: 2., 3. i 5.

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono modelowanie pozwalające w horyzoncie czasowym ustalonym na poziomie długości trwania życia pacjenta z analizowanej populacji ocenić wysokość kosztu i efektów zdrowotnych zastosowania porównywanych interwencji. Wnioskowana technologia okazała się droższa niż zastosowanie obecnie refundowanych technologii lekowych z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne. Jednak wzrost kosztu zastosowania wnioskowanej technologii został uzasadniony dodatkowym efektem zdrowotnym określonym przede wszystkim z wykorzystaniem danych dotyczących efektywności praktycznej zastosowania produktu Suboxone® lub samej buprenorfiny w analizowanym wskazaniu.

W ramach przeprowadzonej analizy z perspektywy społecznej wykazano, że przy częstotliwości dokonywania przestępstw przez polskich pacjentów analogicznej jak wśród pacjentów ze Szkocji zastosowanie wnioskowanej technologii przy wpisaniu ocenianego produktu do Wykazu refundowanych leków, środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych dominuje nad stosowaniem metadonu i buprenorfiny.

W ramach szerokiej analizy wrażliwości nie zaobserwowano przesłanek sugerujących konieczność zmiany wnioskowania w odniesieniu do analizy podstawowej. Wykazano wysoką stabilność wniosków dotyczących opłacalności stosowania Suboxone® w analizowanym wskazaniu przy uwzględnieniu proponowanej zmiany sposobu finansowania.

Wykazano ponadto, że założenie takich samych efektów związanych ze stosowaniem wszystkich porównywanych interwencji nie zmienia wnioskania z analizy podstawowej (wnioskowana technologia tańsza przy takim samym efekcie zdrowotnym).

Szczegółowa interpretacja wyników niniejszej analizy została przedstawiona w rozdziałach 4.1. – 4.4.

W chwili obecnej Suboxone<sup>®</sup> może być zastosowany w ramach świadczeń gwarantowanych z zakresu programu leczenia substytucyjnego NFZ, jednakże taka sama wycena świadczeń dla metadonu i świadczeń dla Suboxone<sup>®</sup> przy wyższym koszcie leku dla świadczeniodawcy przekłada się na niski stopień wykorzystania wnioskowanej technologii.

Wskazany aspekt wręcz uniemożliwia zastosowanie Suboxone<sup>®</sup> w analizowanym wskazaniu przy braku straty dla świadczeniodawcy.

Brak rozszerzenia dostępu do wnioskowanej technologii stwarza zagrożenie wystąpienia nierównego dostępu do świadczeń gwarantowanych wśród pacjentów z analizowanej populacji.

Analiza SWOT (ang. *Strengths, Weaknesses, Opportunities, and Threats*; Mocne Strony, Słabe Strony, Szanse, Zagrożenia) uwzględniająca przedstawione w niniejszej analizie ekonomicznej aspekty dotyczące finansowania ze środków publicznych produktu Suboxone<sup>®</sup> została przedstawiona w tabeli poniżej.

Tabela 22. Analiza SWOT.

Parametr	Wartość
Decyzja	Wpisanie produktu Suboxone <sup>®</sup> do Wykazu refundowanych leków, środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych
Mocne strony	<ul style="list-style-type: none"> <li>wpływa na poprawę zdrowia uzależnionych od opioidów,</li> <li>cechuje ją oparta na dowodach naukowych skuteczność kliniczna przy akceptowalnym poziomie bezpieczeństwa [41],</li> <li>spełnione kryteria świadczenia gwarantowanego,</li> <li>wykazany w ramach modelowania oraz wyników badań oceniających efektywność praktyczną dodatkowy efekt zdrowotny w odniesieniu do stosowania metadonu</li> <li>opłacalność z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne w odniesieniu do stosowania metadonu i buprenorfiny</li> <li>niższy koszt i dominacja z perspektywy społecznej w odniesieniu do stosowania metadonu i buprenorfiny</li> </ul>
Słabe strony	<ul style="list-style-type: none"> <li>prawdopodobny brak dodatkowego efektu zdrowotnego w odniesieniu do opcjonalnych technologii refundowanych oceniając na podstawie wyników badań eksperymentalnych;</li> <li>wyższy koszt z perspektywy płatnika publicznego w odniesieniu do stosowania metadonu i buprenorfiny;</li> <li>wyższy koszt z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne w odniesieniu do stosowania metadonu i buprenorfiny;</li> <li>brak możliwości leczenia w warunkach ambulatoryjnych w chwili obecnej [130], [131]</li> </ul>

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i z perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Suboxone® (buprenorfina i nalokson) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od narkotyków opioidowych w warunkach polskich. Wykaz refundowanych leków, środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych.



Parametr	Wartość
Szanse	<ul style="list-style-type: none"><li>• finansowanie zgodne z prawem pacjenta do świadczeń gwarantowanych,</li><li>• zapewnienie równego dostępu do świadczeń gwarantowanych,</li><li>• zwiększenie poziomu satysfakcji świadczeniobiorców z otrzymanej opieki medycznej ze względu na udostępnienie pacjentowi skutecznego i wygodnego produktu</li></ul>
Zagrożenia	nie zidentyfikowano

## 8. Wnioski końcowe

Wyniki niniejszej analizy ekonomicznej świadczą, że stosowanie produktu Suboxone® w analizowanym wskazaniu przy uwzględnieniu wpisania wnioskowanej technologii do Wykazu refundowanych leków środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych w horyzoncie czasu trwania życia pacjenta z analizowanej populacji jest: bardziej skuteczne, droższe, ale kosztowo-użyteczne z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne w odniesieniu do stosowania metadonu lub buprenorfiny w ramach programu leczenia substytucyjnego NFZ. Wnioskowana technologia dominuje nad komparatorami przy uwzględnieniu częstotliwości dokonywania przestępstw przez pacjentów z analizowanej populacji takim jak w Szkocji (por. rozdział 3.7.4.).

Zastosowanie produktu leczniczego Suboxone® w leczeniu substytucyjnym przeprowadzonym w warunkach ambulatoryjnych wśród pacjentów z analizowanej populacji w miejsce stosowania metadonu i buprenorfiny wiąże się [REDACTED]

Wykazano, że w horyzoncie czasowym ustalonym na poziomie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji zastosowanie produktu Suboxone® w miejsce metadonu i buprenorfiny przy uwzględnieniu wpisania wnioskowanej technologii do Wykazu refundowanych leków środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych wiąże się [REDACTED]

Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności dla zastosowania produktu Suboxone® w miejsce metadonu i buprenorfiny w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów w horyzoncie czasu trwania życia pacjenta z analizowanej populacji wyniósł odpowiednio:

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i z perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Suboxone® (buprenorfina i nalokson) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od narkotyków opioidowych w warunkach polskich. Wykaz refundowanych leków, środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych.



[REDACTED]

[REDACTED]

przy uwzględnieniu wpisania wnioskowanej technologii do Wykazu refundowanych leków środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych.

[REDACTED]

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała wysoką stabilność wnioskowania z analizy podstawowej. Nie zaobserwowano istotnych zmian wnioskowania w przypadku realizacji wszystkich scenariuszy analizy wrażliwości. Wykazano, że założenie takich samych efektów związanych ze stosowaniem wszystkich porównywanych interwencji nie zmienia wnioskowania z analizy podstawowej

[REDACTED]

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości wykazano, że przy uwzględnieniu dostępnych dowodów naukowych [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Na podstawie wyników probabilistycznej analizy wrażliwości oraz wyników analizy wartości uzyskanych informacji należy stwierdzić, że optymalnym, pod względem kosztów-użyteczności zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne, sposobem postępowania z pacjentem z analizowanej populacji jest stosowanie produktu Suboxone® w analizowanym wskazaniu przy uwzględnieniu wpisania wnioskowanej technologii do Wykazu refundowanych leków środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych, w horyzoncie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji oraz przy uwzględnieniu progu opłacalności ustalonym na poziomie 119 577 PLN za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość. Utrata korzyści monetarnych wynikająca z braku zastosowania wnioskowanej technologii wyniosła 109 tys. PLN z perspektywy płatnika publicznego oraz 101 tys. PLN z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne w przeliczeniu na jednego pacjenta i z horyzoncie trwania jego życia.

## 9. Bibliografia

- [1] Wytyczne oceny technologii medycznych. Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 roku. [www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne\\_hta/2010/Zarzadzenie\\_Nr\\_1.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2010/Zarzadzenie_Nr_1.pdf) (dostęp: 26 maja 2015).
- [2] Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW: *Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia*. Via Media, Gdańsk. 2003.
- [3] Tan-Torres Edejer T et al.: *Making Choices in Health: WHO Guide to Cost-Effectiveness Analysis*. World Health Organization Publications. Geneva, 2003.
- [4] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J: *Podstawy EBM, czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny*. Medycyna Praktyczna Kraków 2008.
- [5] Sheskin DJ: *Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures*. 4th edition, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2007.
- [6] Newman SC: *Biostatistical methods in epidemiology*. John Wiley & sons, Inc, 2001.
- [7] Zeliaś A, Pawełek B, Wanat S: *Prognozowanie ekonomiczne*. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2003.
- [8] Willian AR, Briggs AH: *Statistical analysis of cost-effectiveness data*. John Wiley & Sons, Ltd, 2007.
- [9] Cantor SB, Ganiats TG: Incremental cost-effectiveness analysis: the optimal strategy depends on the strategy set. *J Clin Epidemiol*. 1999 Jun;52(6):517-22.
- [10] O'Brien BJ, Briggs AH: Analysis of uncertainty in health care cost-effectiveness studies: An introduction to statistical issues and methods. *Statistical Methods in Medical Research*. 2002, Vol 11(6); pp 455-468.
- [11] Sonnenberg FA, Beck JR: Markov models in decision making: a practical guide. *Med Decis Making* 1993, 13: 322-329.
- [12] Miller DK, Homan SM: Determining transition probabilities: confusion and suggestions. *Med Decis Making* 1994;14:52-8.
- [13] Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. *Pharmacoeconomics*. 2007;25(1):3-6.
- [14] Briggs AH, O'Brien JO, Blackhouse G: Thinking outside the box: recent advances in the analysis and presentation of uncertainty in cost-effectiveness studies. *Annu Rev Public Health* 2002. 23:377-401.
- [15] Tappenden P, Chilcott JB, Eggington S, Oakley J, McCabe C: Methods for expected value of information analysis in complex health economic models: developments on the health economics of interferon- $\beta$  and glatiramer acetate for multiple sclerosis. *Health Technol Assess* 2004; 8(27).
- [16] Evans M, Hastings N and Peacock B: "Triangular Distribution." Ch. 40 in *Statistical Distributions*, 3rd ed. New York: Wiley, pp. 187-188, 2000.
- [17] Limpert E, Stahel WA and Abbt M: 2001. Lognormal distributions across the sciences: keys and clues. *Bioscience* 51 (5), 341-352.
- [18] Brennan A, Kharroubi S, O'Hagan A and Chilcott J (2007): Calculating Partial Expected Value Of Perfect Information Via Monte-Carlo Sampling Algorithms. *Medical Decision Making*, 27 (4). 448-470.
- [19] Sculpher M, Claxton K: Establishing the cost-effectiveness of new pharmaceuticals under conditions of uncertainty--when is there sufficient evidence? *Value Health*. 2005 Jul-Aug;8(4):433-46.
- [20] Briggs AH, Mooney CZ, Wonderling DE. 1999, Constructing confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an evaluation of parametric and non-parametric techniques using Monte Carlo simulation. *Statistics in Medicine*; 18: 3245-62.
- [21] Johnson, N.; Kotz, S.; and Balakrishnan, N. *Continuous Univariate Distributions*, Vol. 1, 2nd ed. New York: Wiley, 1995.
- [22] Zethraeus N, Johannesson M, Jönsson B, Löthgren M, Tambour M. Advantages of using the net-benefit approach for analysing uncertainty in economic evaluation studies. *Pharmacoeconomics*. 2003;21(1):39-48
- [23] Berger ML, Binglefors K, Hedblom EC, Pashos CL, Torrance GW: *Health Care Cost, Quality, and Outcomes: ISPOR Book of Terms*. Lawrenceville, NJ: ISPOR, 2003.

- [24] Connock M, Hyde C, Moore D. Cautions regarding the fitting and interpretation of survival curves: examples from NICE single technology appraisals of drugs for cancer. *Pharmacoeconomics*. 2011 Oct;29(10):827-37. doi: 10.2165/11585940-000000000-00000.
- [25] Soares MO, Canto E, Castro L. Continuous time simulation and discretized models for cost-effectiveness analysis. *Pharmacoeconomics*. 2012 Dec 1;30(12):1101-17. doi: 10.2165/11599380-000000000-00000.
- [26] Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [Internet]. (Boston), Institute for Clinical Research and Health Policy Studies, Tufts Medical Center. Available from: [www.cearegistry.org](http://www.cearegistry.org) (ostatnia aktualizacja: 27 maja 2015).
- [27] Informacje o zawartych umowach przez Wojewódzkie Oddziały NFZ 2015 roku, [aplikacje.nfz.gov.pl/umowy](http://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy) (ostatnia aktualizacja: 27 maja 2015).
- [28] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zm.
- [29] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696. z późn. zm., tj. Dz.U. 2012 poz. 95.
- [30] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. [www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/) (ostatnia aktualizacja: 27 maja 2015).
- [31] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2014. Oslo, 2013.
- [32] Ling-Hsiang Chuang, and Sarah J. Whitehead. Mapping for economic evaluation. *British Medical Bulletin* 2011; 1–15.
- [33] Komunikat DGL z 26.03.2015 r. Kwoty refundacji i liczba zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do grudnia 2014 r. wraz z korektami wprowadzonymi komunikatami DGL z dnia 17.04.2015 i dnia 23.04.2015 [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [34] Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją. (Dz.U. z 2012 r. poz. 388).
- [35] Załącznik nr 1 obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2014 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010–2012 (M.P.2013.1043). <http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2010-2012,281,1.html>
- [36] Zarządzenie Nr 79/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 13 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień, wraz ze zmianami wprowadzonymi zarządzeniem nr 78/2014/DSOZ z dnia 28 listopada 2014 roku; [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [37] Katalog Zakresów Świadczeń. Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 78/2014/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 27 listopada 2014 r. zmieniający załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 79/2013/DSOZ.
- [38] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu Medycyna Praktyczna, [www.mp.pl](http://www.mp.pl) (ostatnia aktualizacja: 27 maja 2015).
- [39] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2015 r. (Dz.Urz.15.23).



- [40] Przeprowadzona przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. analiza problemu decyzyjnego pod tytułem "Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina + nalokson) stosowanego w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie". Kraków, maj 2015 rok.
- [41] Przeprowadzona przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. analiza kliniczna pod tytułem "Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie, w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny i metadonu". Kraków, maj 2015 rok.
- [42] Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto. Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817.
- [43] Komunikaty Agencji Oceny Technologii Medycznych z 13 listopada 2014 roku w sprawie obowiązującej wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, <http://www.aotm.gov.pl/www/index.php?id=909> (ostatni dostęp: 27 maja 2015).
- [44] Warunki Wobec Świadczeniodawców. Załącznik nr 2 do zarządzenia Nr 78/2014/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 27 listopada 2014 r. zmieniający załącznik nr 3 do zarządzenia Nr 79/2013/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 13 grudnia 2013 r.
- [45] dr. hab., prof. CM UMK Edward Jacek Gorzelańczyk. Skrócona ekspertyza autorska dotycząca leczenia substytucyjnego osób uzależnionych od opioidów w Polsce. Bydgoszcz 2013-02-17 (data on file).
- [46] Mattick RP, Kimber J, Breen C, Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 2. Art. No.: CD002207. DOI:10.1002/14651858.CD002207.pub3.
- [47] Soyka M, Zingg C, Koller G, Kuefner H. Retention rate and substance use in methadone and buprenorphine maintenance therapy and predictors of outcome: results from a randomized study. Int J Neuropsychopharmacol. 2008 Aug;11(5):641-53. doi: 10.1017/S146114570700836X. Epub 2008 Jan 21.
- [48] Connock M, Juarez-Garcia A, Jowett S, Frew E, Liu Z, Taylor RJ, et al. Methadone and buprenorphine for the management of opioid dependence: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2007;11(9).
- [49] Degenhardt L, Bucello C, Mathers B, Briegleb C, Ali H, Hickman M, McLaren J. Mortality among regular or dependent users of heroin and other opioids: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. Addiction. 2011 Jan;106(1):32-51. doi: 10.1111/j.1360-0443.2010.03140.x. Epub 2010 Nov 4.
- [50] Mathers BM, Degenhardt L, Bucello C, Lemon J, Wiessing L, Hickman M. Mortality among people who inject drugs: a systematic review and meta-analysis. Bull World Health Organ 2013;91:102-123.
- [51] Saxon AJ, Ling W, Hillhouse M, Thomas C, Hasson A, Ang A, Doraimani G, Tasissa G, Likhnygina Y, Leimberger J, Bruce RD, McCarthy J, Wiest K, McLaughlin P, Bilangi R, Cohen A, Woody G, Jacobs P. Buprenorphine/Naloxone and methadone effects on laboratory indices of liver health: a randomized trial. Drug Alcohol Depend. 2013 Feb 1;128(1-2):71-6. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2012.08.002. Epub 2012 Aug 22.
- [52] Kamien JB, Branstetter SA, Amass L. Buprenorphine-Naloxone Versus Methadone Maintenance Therapy: A Randomised Double-Blind Trial With Opioid-Dependent Patients. Heroin Addict Relat Clin Probl 2008; 10(4): 5-18.
- [53] 2011 National Report (2010 Data) to the EMCDDA by the Reitox National Focal Point. Greece New Development, Trends and in-depth information on selected issues. REITOX Athens 2011. <http://www.ektepn.gr/Documents/PDF/NATIONAL%20REPORT%20GREECE.pdf>.
- [54] Geitona M, Carayanni V, Petratos P. Economic evaluation of opioid substitution treatment in Greece. Heroin Addiction and Related Clinical Problems 2012; 14(3): 77-88.

- [55] Apelt S, Siegert J, Bernert B, Wittchen H. Substitution in der Routineversorgung – Haltequote nach 6 Monaten. Poster presentation at the 13th annual congress of the German Society for Addiction Medicine (Deutsche Gesellschaft für Suchtmedizin), Berlin, 2004. <http://www.premos-studie.de/COBRA-Haltequote,%20DGS%20Berlin,%2004.pdf>.
- [56] Wittchen HU, Apelt SM, Bühringer G, Gastpar M, Backmund M, Gözl J, Kraus MR, Tretter F, Klotsche J, Siegert J, Pittrow D, Soyka M. Buprenorphine and methadone in the treatment of opioid dependence: methods and design of the COBRA study. *Int J Methods Psychiatr Res.* 2005;14(1):14-28.
- [57] Soyka M, Apelt SM, Lieb M, Wittchen HU. One-year mortality rates of patients receiving methadone and buprenorphine maintenance therapy: a nationally representative cohort study in 2694 patients. *J Clin Psychopharmacol.* 2006 Dec;26(6):657-60.
- [58] Wittchen HU, Apelt SM, Soyka M, Gastpar M, Backmund M, Gözl J, Kraus MR, Tretter F, Schäfer M, Siegert J, Scherbaum N, Rehm J, Bühringer G. Feasibility and outcome of substitution treatment of heroin-dependent patients in specialized substitution centers and primary care facilities in Germany: a naturalistic study in 2694 patients. *Drug Alcohol Depend.* 2008 Jun 1;95(3):245-57. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2008.01.015. Epub 2008 Mar 11.
- [59] Soyka M, Träder A, Klotsche J, Backmund M, Bühringer G, Rehm J, Wittchen HU. Six-year mortality rates of patients in methadone and buprenorphine maintenance therapy: results from a nationally representative cohort study. *J Clin Psychopharmacol.* 2011 Oct;31(5):678-80. doi: 10.1097/JCP.0b013e31822cd446.
- [60] V. Zah, S. Aballea, F. Guelfucci, E. Clay, T. Baxter. PMH73 Retrospective Analysis Of The Impact Of Persistence On Health Care Charges Among Opioid-Dependent Patients Treated With Buprenorphine/Naloxone Using An Insurance Database In The United States. *Value in Health, Volume 14, Issue 3, May 2011, Pages A199.* Poster available from: [http://www.creativ-ceutical.com/presentation.pdf/ISPOR%20Suboxone\\_Opioid%20dependence.pdf](http://www.creativ-ceutical.com/presentation.pdf/ISPOR%20Suboxone_Opioid%20dependence.pdf)
- [61] Michels II, Stöver H, Gerlach R. Substitution treatment for opioid addicts in Germany. *Harm Reduct J.* 2007 Feb 2;4:5.
- [62] Barnett PG. Comparison of costs and utilization among buprenorphine and methadone patients. *Addiction.* 2009 Jun;104(6):982-92. doi: 10.1111/j.1360-0443.2009.02539.x.
- [63] Romelsjö A, Engdahl B, Stenbacka M, Fugelstad A, Davstad I, Leifman A, Thiblin I. Were the changes to Sweden's maintenance treatment policy 2000-06 related to changes in opiate-related mortality and morbidity? *Addiction.* 2010 Sep;105(9):1625-32. doi: 10.1111/j.1360-0443.2010.02999.x. Epub 2010 Jul 12.
- [64] Bell J, Trinh L, Butler B, Randall D, Rubin G. Comparing retention in treatment and mortality in people after initial entry to methadone and buprenorphine treatment. *Addiction.* 2009 Jul;104(7):1193-200. doi: 10.1111/j.1360-0443.2009.02627.x.
- [65] Radomska Monika, Pach Janusz, Chrostek-Maj Jan. Zastosowanie buprenorfiny w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opiatów w Klinice Toksykologii - wstępne doniesienie kliniczne. *Prz. Lek.* 2001; 58 (4) s.351-353
- [66] Maremmani I, Pani PP, Pacini M, Perugi G. Substance use and quality of life over 12 months among buprenorphine maintenance-treated and methadone maintenance-treated heroin-addicted patients. *J Subst Abuse Treat.* 2007 Jul;33(1):91-8. Epub 2007 Jan 16.
- [67] Auriacombe M, Franques P, Tignol J. Deaths attributable to methadone vs buprenorphine in France. *JAMA.* 2001 Jan 3;285(1):45.
- [68] Gibson A, Degenhardt L, Mattick RP, Ali R, White J, O'Brien S. Exposure to opioid maintenance treatment reduces long-term mortality. *Addiction.* 2008 Mar;103(3):462-8. doi: 10.1111/j.1360-0443.2007.02090.x. Epub 2008 Jan 8.
- [69] Gibson AE, Degenhardt LJ. Mortality related to pharmacotherapies for opioid dependence: a comparative analysis of coronial records. *Drug Alcohol Rev.* 2007 Jul;26(4):405-10.
- [70] Clark RE, Samnaliev M, Baxter JD, Leung GY. The evidence doesn't justify steps by state Medicaid programs to restrict opioid addiction treatment with buprenorphine. *Health Aff (Millwood).* 2011 Aug;30(8):1425-33. doi: 10.1377/hlthaff.2010.0532.

- [71] GUS, Departament Badań Demograficznych. TRWANIE ŻYCIA W 2013 r. Warszawa 2014; <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2013-r-,2,8.html>
- [72] Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych. Załącznik 5a do zarządzenia Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r.
- [73] Harris AH, Gospodarevskaya E, Ritter AJ. A randomised trial of the cost effectiveness of buprenorphine as an alternative to methadone maintenance treatment for heroin dependence in a primary care setting. *Pharmacoeconomics*. 2005;23(1):77-91.
- [74] Golicki D, Niewada M, Jakubczyk M, Wrona W, Hermanowski T. Self-assessed health status in Poland: EQ-5D findings from the Polish valuation study. *Pol Arch Med Wewn*. 2010 Jul;120(7-8):276-81.
- [75] Golicki D, Jakubczyk M, Niewada M, Wrona W, Busschbach JJ. Valuation of EQ-5D health states in Poland: first TTO-based social value set in Central and Eastern Europe. *Value Health*. 2010 Mar-Apr;13(2):289-97. Epub 2009 Sep 10.
- [76] Peles E, Schreiber S, Adelson M. 15-Year survival and retention of patients in a general hospital-affiliated methadone maintenance treatment (MMT) center in Israel. *Drug Alcohol Depend*. 2010 Mar 1;107(2-3):141-8. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2009.09.013. Epub 2009 Nov 14.
- [77] Huang CL, Lee CW. Factors associated with mortality among heroin users after seeking treatment with methadone: a population-based cohort study in Taiwan. *J Subst Abuse Treat*. 2013 Mar;44(3):295-300. doi: 10.1016/j.jsat.2012.08.003. Epub 2012 Sep 26.
- [78] Jimenez-Treviño L, Saiz PA, García-Portilla MP, Díaz-Mesa EM, Sánchez-Lasheras F, Burón P, Casares MJ, Marina P, Gutiérrez E, Bobes J. A 25-year follow-up of patients admitted to methadone treatment for the first time: mortality and gender differences. *Addict Behav*. 2011 Dec;36(12):1184-90. doi: 10.1016/j.addbeh.2011.07.019. Epub 2011 Jul 22.
- [79] Apelt SM, Scherbaum N, Gölz J, Backmund M, Soyka M. Safety, Effectiveness and Tolerance of Buprenorphine-Naloxone in the Treatment of Opioid Dependence: Results from a Nationwide Non-Interventional Study in Routine Care. *Pharmacopsychiatry*. 2013 Jan 4. [Epub ahead of print]
- [80] Nosyk B, Guh DP, Sun H, Oviedo-Joekes E, Brissette S, Marsh DC, Schechter MT, Anis AH. Health related quality of life trajectories of patients in opioid substitution treatment. *Drug Alcohol Depend*. 2011 Nov 1;118(2-3):259-64. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2011.04.003. Epub 2011 May 4.
- [81] Oviedo-Joekes E, Guh D, Brissette S, Marchand K, Marsh D, Chettiar J, Nosyk B, Krausz M, Anis A, Schechter MT. Effectiveness of diacetylmorphine versus methadone for the treatment of opioid dependence in women. *Drug Alcohol Depend*. 2010 Sep 1;111(1-2):50-7. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2010.03.016. Epub 2010 May 26.
- [82] Carpentier PJ, Krabbe PF, van Gogh MT, Knapen LJ, Buitelaar JK, de Jong CA. Psychiatric comorbidity reduces quality of life in chronic methadone maintained patients. *Am J Addict*. 2009 Nov-Dec;18(6):470-80. doi: 10.3109/10550490903205652.
- [83] Dijkgraaf MG, van der Zanden BP, de Borgie CA, Blanken P, van Ree JM, van den Brink W. Cost utility analysis of co-prescribed heroin compared with methadone maintenance treatment in heroin addicts in two randomised trials. *BMJ*. 2005 Jun 4;330(7503):1297.
- [84] M. Taylor, L. Lewis, N. Mckeganey. PMH27 An Economic Analysis of the Impact of Crime and Hospitalisation Associated with Different Interventions for Opioid Abuse in the United Kingdom. *Value in Health*, Volume 14, Issue 7, November 2011, Pages A291. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2011.08.329>.
- [85] Polsky D, Glick HA, Yang J, Subramaniam GA, Poole SA, Woody GE. Cost-effectiveness of extended buprenorphine-naloxone treatment for opioid-dependent youth: data from a randomized trial. *Addiction*. 2010 Sep;105(9):1616-24. doi: 10.1111/j.1360-0443.2010.03001.x. Epub 2010 Jul 12.
- [86] Schackman BR, Leff JA, Polsky D, Moore BA, Fiellin DA. Cost-effectiveness of long-term outpatient buprenorphine-naloxone treatment for opioid dependence in primary care. *J Gen Intern Med*. 2012 Jun;27(6):669-76. doi: 10.1007/s11606-011-1962-8. Epub 2012 Jan 4.

- [87] Isobel M Cameron, Catriona I Matheson, Christine M Bond, Thane Lawrie, Paul McNamee, Andrew Robinson, George Robertson and Lucy E Eagles. Pilot randomised controlled trial of community pharmacy administration of buprenorphine versus methadone. *The International Journal of Pharmacy Practice* 2006, Volume 14, Issue 4 pages 243–248. DOI 10.1211/ijpp.14.4.0003
- [88] Summary Of Product Characteristics. Suboxone®. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000697/WC500058505.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000697/WC500058505.pdf)
- [89] Giacomuzzi SM, Riemer Y, Ertl M, Kemmler G, Rössler H, Hinterhuber H, Kurz M. Buprenorphine versus methadone maintenance treatment in an ambulant setting: a health-related quality of life assessment. *Addiction*. 2003 May;98(5):693-702.
- [90] Giacomuzzi SM, Ertl M, Kemmler G, Riemer Y, Vigl A. Sublingual buprenorphine and methadone maintenance treatment: a three-year follow-up of quality of life assessment. *ScientificWorldJournal*. 2005 May 24;5:452-68.
- [91] Bell JR, Butler B, Lawrance A, Batey R, Salmelainen P. Comparing overdose mortality associated with methadone and buprenorphine treatment. *Drug Alcohol Depend*. 2009 Sep 1;104(1-2):73-7. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2009.03.020. Epub 2009 May 13.
- [92] Harbord RM, Higgins JPT. Meta-regression in Stata. *The Stata Journal* (2008) 8, Number 4, pp. 493–519.
- [93] Degenhardt L, Randall D, Hall W, Law M, Butler T, Burns L. Mortality among clients of a state-wide opioid pharmacotherapy program over 20 years: risk factors and lives saved. *Drug Alcohol Depend*. 2009 Nov 1;105(1-2):9-15. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2009.05.021. Epub 2009 Jul 15.
- [94] Pinto H, Maskrey V, Swift L, Rumball D, Wagle A, Holland R. The SUMMIT trial: a field comparison of buprenorphine versus methadone maintenance treatment. *J Subst Abuse Treat*. 2010 Dec;39(4):340-52. doi: 10.1016/j.jsat.2010.07.009.
- [95] Pinto H., Rumball D., Maskrey V. et al. Attitudes and knowledge of substance misusers regarding buprenorphine and methadone maintenance therapy. *J. Subst. Use*. 2008; 13(3): 143-153.
- [96] Gerra G., Borella F., Zaimovic A. et al. Buprenorphine versus methadone for opioid dependence: predictor variables for treatment outcome. *Drug Alcohol Depend*. 2004;75(1): 37-45.
- [97] Vigezzi P., Guglielmino L., Marzorati P. et al. Multimodal drug addiction treatment: a field comparison of methadone and buprenorphine among heroin- and cocaine-dependent patients. *J. Subst. Abuse Treat*. 2006; 31(1): 3-7.
- [98] Soyka M., Trader A., Klotsche J. et al. Mortality in long-term opioid maintenance treatment in Germany: Frequency, causes and predictors. *Suchtmedizin in Forschung und Praxis*. 2011; 13(5): 247-252.
- [99] Burns L., Randall D., Hall W.D. et al. Opioid agonist pharmacotherapy in New South Wales from 1985 to 2006: patient characteristics and patterns and predictors of treatment retention. *Addiction*. 2009; 104: 1363-1372.
- [100] Bell J., Mutch C. Treatment retention in adolescent patients treated with methadone or buprenorphine for opioid dependence: a file review. *Drug Alcohol Rev*. 2006; 25(2): 167-171.
- [101] INSIGHT Poland - International Survey Informing Greater Insights in Opioid Dependence Treatment. Prepared for Reckitt Benckiser by PVS/L Research. August - October 2012 (*data on file*).
- [102] Gabriele Fischer and Heino Stöver. Assessing the current state of opioid-dependence treatment across Europe: methodology of the European Quality Audit of Opioid Treatment (EQUATOR) project. *Heroin Addict Relat Clin Probl* 2012; 14(3): 5-70
- [103] Annette Dale-Perera, João Goulão and Heino Stöver. Quality of care provided to patients receiving Opioid Maintenance Treatment in Europe: Results from the EQUATOR analysis. *Heroin Addict Relat Clin Probl* 2012; 14(4): 23-38.
- [104] Gabriele Fischer, Felice Nava and Heino Stöver. Outcomes of opioid-dependence treatment across Europe: identifying opportunities for improvement. *Heroin Addict Relat Clin Probl* 2012; 14(4): 39-50.
- [105] Heino Stöver. Assessing the current state of public-health-related outcomes in opioid dependence across Europe: data from the EQUATOR analysis. *Heroin Addict Relat Clin Probl* 2012; 14(4): 51-64.

- [106] Ustawa z dnia 11 maja 2012 r. o zmianie ustawy o emeryturach i rentach z Funduszu Ubezpieczeń Społecznych oraz niektórych innych ustaw (Dz. U. z 2012 r. poz. 637).
- [107] 2011 NATIONAL REPORT (2010 data) TO THE EMCDDA by the Reitox Polish Reitox Focal Point. Warsaw, Poland 2011; [http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att\\_191625\\_EN\\_Poland\\_2011.pdf](http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_191625_EN_Poland_2011.pdf)
- [108] 2010 NATIONAL REPORT (2009 data) TO THE EMCDDA by the Reitox Polish Reitox Focal Point. Warsaw, Poland 2010; [http://www.kbpn.gov.pl/portal?id=15&res\\_id=1480010](http://www.kbpn.gov.pl/portal?id=15&res_id=1480010)
- [109] <http://www.emcdda.europa.eu/publications/country-overviews/pl>
- [110] Komunikat Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 12 maja 2015 r. w sprawie przeciętnego wynagrodzenia w pierwszym kwartale 2015 r. M.P. 2015 nr 0 poz. 410
- [111] DHHS. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Center for Substance Abuse Treatment. Office of Applied Studies. Results from the 2007 national survey on drug use and health: national findings. NSDUH Series H-34, DHHS publication no. SMA 08-4343. September 2008. Available at: <http://oas.samhsa.gov/nsduh/2k7nsduh/2k7Results.cfm#TOC> (26 września 2014).
- [112] Sipkoff M. Opioid dependence affects society on many levels. *Manag Care*. 2009;1(1):4-10
- [113] Charles Ruetsch. Empirical view of Opioid Dependence. *J Manag Care Pharm*. 2010;16(1-b):S9-S13
- [114] Economic Evaluation of Suboxone for the management of opiate addiction prepared for the Expert Group on a Regulatory Framework for Suboxone & Buprenorphine. National Centre for Pharmacoeconomics, November 2007. <http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2007/12/Suboxone-summary.pdf>
- [115] Buprenorphine/naloxone 2mg/0.5mg, 8/2mg sublingual tablet (Suboxone). 355/07. Scottish Medicines Consortium 9 February 2007. [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/buprenorphine\\_naloxone\\_sublingual\\_tablet\\_\\_Suboxone\\_\\_355-07\\_.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/buprenorphine_naloxone_sublingual_tablet__Suboxone__355-07_.pdf)
- [116] Doran C M. Buprenorphine, buprenorphine/naloxone and methadone maintenance: a cost-effectiveness analysis. *Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2005; 5(5): 583-591
- [117] Mary Geitona, Vilemine Carayanni and Pythagoras Petratos. Economic evaluation of opioid substitution treatment in Greece. *Heroin Addict Relat Clin Probl* 2012; 14(3): 77-88
- [118] All Wales Medicines Strategy Group Final Appraisal Report. Buprenorphine/naloxone (Suboxone®) - June 2008. <http://www.wales.nhs.uk/sites3/Documents/371/buprenorphine%20naloxone%20Suboxone%20FAR%20to%20company.pdf>
- [119] Geitona M, Carayanni V, Petratos P, Androutsou L. PSY24 ECONOMIC EVALUATION OF OPIOID SUBSTITUTION TREATMENT (OST) IN GREECE. *VALUE IN HEALTH* 15 (2012): A512.
- [120] Barnett PG. Comparison of costs and utilization among buprenorphine and methadone patients. *Addiction*. 2009 Jun;104(6):982-92. doi: 10.1111/j.1360-0443.2009.02539.x.
- [121] Baser O, Chalk M, Fiellin DA, Gastfriend DR. Cost and utilization outcomes of opioid-dependence treatments. *Am J Manag Care*. 2011 Jun;17 Suppl 8:S235-48.
- [122] Martínez-Raga J, González Saiz F, Pascual C, Casado MA, Sabater Torres FJ. Suboxone (buprenorphine/naloxone) as an agonist opioid treatment in Spain: a budgetary impact analysis. *Eur Addict Res*. 2010;16(1):31-42. doi: 10.1159/000259614. Epub 2009 Nov 19.
- [123] Rosenheck R, Kosten T. Buprenorphine for opiate addiction: potential economic impact. *Drug Alcohol Depend*. 2001 Aug 1;63(3):253-62.
- [124] Średnioważone kursy walut obcych w złotych liczone za poszczególne kwartały (i dla całego) 2010 roku. [http://www.nbp.pl/kursy/archiwum/wagi\\_archiwum\\_2010.xls](http://www.nbp.pl/kursy/archiwum/wagi_archiwum_2010.xls)
- [125] Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych (pot. inflacja). Central Statistical Office. Statistical Bulletin no 1/2015, 12/2012. Available at: [stat.gov.pl](http://stat.gov.pl).
- [126] GDP per capita in PPS. Index (EU-27 = 100). <http://epp.eurostat.ec.europa.eu/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>

- [127] Soyka M, Träder A, Klotsche J, Haberthür A, Bühringer G, Rehm J, Wittchen HU. Criminal behavior in opioid-dependent patients before and during maintenance therapy: 6-year follow-up of a nationally representative cohort sample. *J Forensic Sci.* 2012 Nov;57(6):1524-30. doi: 10.1111/j.1556-4029.2012.02234.x. Epub 2012 Jul 30.
- [128] Alan Hastings. *Population Biology: Concepts and Models.* Springer, 1997. ISBN 978-0-387-94853-9.
- [129] Table HSR-3. Estimated number of clients in methadone treatment and of all clients receiving any opioid substitution treatment (OST). Part (ii). Estimates and share of clients in methadone (MMT) and buprenorphine-based opioid substitution treatment in EU-27, Croatia, Turkey and Norway in 2010 or latest available year. In: Health and social responses: data tables. Statistical bulletin 2012 EMCDDA. <http://www.emcdda.europa.eu/stats12#display:/stats12/hsrtab3b>
- [130] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 1 marca 2013 r. w sprawie leczenia substytucyjnego. Dz.U. 2013 nr 0 poz. 368
- [131] Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 10 stycznia 2012 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii. Dz.U. 2012 nr 0 poz. 124.
- [132] Table HSR-2. Legal framework of opioid substitution treatment initiation, continuation and dispensing (by substitution medication) in EU-27, Croatia, Turkey and Norway. Part (i). Legal framework regarding the initiation of OST by substitution medication. In: Health and social responses: data tables. Statistical bulletin 2012 EMCDDA. <http://www.emcdda.europa.eu/stats12#display:/stats12/hsrtab2a>
- [133] Table PDU-102. Prevalence of problem drug use at national level - full listing of studies. Part(i) Problem drug use. In: Problem drug-use: data tables. Statistical bulletin 2012 EMCDDA. <http://www.emcdda.europa.eu/stats12#display:/stats12/pdutab102a>
- [134] Table HSR-1. Year of introduction of methadone maintenance treatment (MMT), high-dosage buprenorphine treatment (HDBT), buprenorphine/naloxone combination, heroin-assisted treatment and slow-release morphine. In: Health and social responses: data tables. Statistical bulletin 2012 EMCDDA. <http://www.emcdda.europa.eu/stats12#display:/stats12/hsrtab1>
- [135] Figure HSR-1. Opioid substitution treatment coverage Part (i). Opioid substitution treatment clients as a percentage of the estimated number of problem opioid users, 2010 or most recent year available. In: Health and social responses: charts. Statistical bulletin 2012 EMCDDA. <http://www.emcdda.europa.eu/stats12#display:/stats12/hsrfig1a>
- [136] Sierosławski J. Oszacowanie liczby problemowych użytkowników opioidów w Polsce. *Alkoholizm i Narkomania* 2012, Tom 25, nr 4, 347–356. [http://www.ipin.edu.pl/ain/aktualne/2012/12/AiN\\_4-2012\\_Sieroslowski.pdf](http://www.ipin.edu.pl/ain/aktualne/2012/12/AiN_4-2012_Sieroslowski.pdf)
- [137] Janusz Sierosławski, „Oszacowanie popytu na leczenie substytucyjne buprenorfiną”, *Serwis Informacyjny Narkomania*, nr 49, 1/2010. 28-36. [http://www.kbpn.gov.pl/porta1?id=15&res\\_id=736292](http://www.kbpn.gov.pl/porta1?id=15&res_id=736292)
- [138] Piotr Jabłoński. Krajowy program przeciwdziałania narkomanii na lata 2011–2016. *Serwis Informacyjny NARKOMANIA* nr 2 (54) 2011: 7-9. [http://www.kbpn.gov.pl/porta1?id=15&res\\_id=1625382](http://www.kbpn.gov.pl/porta1?id=15&res_id=1625382)
- [139] Filip Nawara. Dysproporcje w lecnictwie uzależnień. *Serwis Informacyjny NARKOMANIA* nr 2 (54) 2011: 32-35. [http://www.kbpn.gov.pl/porta1?id=15&res\\_id=1625382](http://www.kbpn.gov.pl/porta1?id=15&res_id=1625382)
- [140] Serpelloni G., Gomma M., Genetti B. et al. Italy's electronic health record system for opioid agonist treatment. *J. Subst. Abuse Treat.* 2013; 45(2): 190-195.
- [141] Otiashvili D., Piralishvili G., Sikharulidze Z. et al. Methadone and buprenorphine-naloxone are effective in reducing illicit buprenorphine and other opioid use, and reducing HIV risk behavior--outcomes of a randomized trial. *Drug Alcohol Depend.* 2013; 133(2): 376-382
- [142] Neumann A.M., Blondell R.D., Jaanimägi U. et al. A preliminary study comparing methadone and buprenorphine in patients with chronic pain and coexistent opioid addiction. *J. Addict. Dis.* 2013; 32(1): 68-78.
- [143] Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 2. Art. No.: CD002207. DOI: 10.1002/14651858.CD002207.pub4.

- [144] 2013 NATIONAL REPORT (2012 data) TO THE EMCDDA by the Reitox Polish Reitox Focal Point. Warsaw, Poland May 2014; [http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att\\_228486\\_EN EMCDDA\\_NR%202013\\_Poland.pdf](http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_228486_EN EMCDDA_NR%202013_Poland.pdf)
- [145] 2012 NATIONAL REPORT (2011 data) TO THE EMCDDA by the Reitox Polish Reitox Focal Point. Warsaw, Poland June 2013; [http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att\\_214052\\_EN\\_Poland\\_NR2012.pdf](http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_214052_EN_Poland_NR2012.pdf)
- [146] Adams R. Health-related quality of life of patients on opiate replacement therapy. *Value in Health* 2013 16:7(A551-)
- [147] Tran BX, Nguyen LT. Impact of methadone maintenance on health utility, health care utilization and expenditure in drug users with HIV/AIDS. *Int J Drug Policy*. 2013 Nov;24(6):e105-10.
- [148] Chen YZ, Huang WL, Shan JC, Lin YH, Chang HC, Chang LR. Self-reported psychopathology and health-related quality of life in heroin users treated with methadone. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013;9:41-8. doi: 10.2147/NDT.S37284. Epub 2012 Dec 27.
- [149] Maas J, Barton G, Maskrey V, Pinto H, Holland R. Economic evaluation: a comparison of methadone versus buprenorphine for opiate substitution treatment. *Drug and Alcohol Dependence* 2013; 133(2): 494-501
- [150] CADTH. Suboxone versus methadone for the treatment of opioid dependence: a review of the clinical and cost-effectiveness. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Rapid Response - Summary with Critical Appraisal. 2013 [http://www.cadth.ca/media/pdf/htis/dec-2013/RC0495\\_Suboxone%20for%20opioid%20dependence\\_Final.pdf](http://www.cadth.ca/media/pdf/htis/dec-2013/RC0495_Suboxone%20for%20opioid%20dependence_Final.pdf)
- [151] <http://www.nce.ie/wp-content/uploads/2014/05/Suboxone-Summary-2014.pdf>
- [152] Montesano F, Mellace V. The effects of a novel take-home treatment strategy in patients with opioid-dependence receiving long-term opioid replacement therapy with buprenorphine/naloxone in Italy: a cost analysis. *Heroin Addiction and Related Clinical Problems* 2013; 15(1): 45-52
- [153] Russell C., McKeganey N. Estimating UK cost- effectiveness thresholds associated with prescribing higher doses of buprenorphine and buprenorphinenaloxone to increase retention in opioid dependence treatment. *Value in Health* 2014 17:3 (A217).
- [154] Kharitonova E., Khemiri A., Clay E., Ruby J., Aballea S., Zah V. Retrospective study of persistence and healthcare costs among opioid-dependent patients treated with buprenorphine / naloxone and methadone using a large US Medicaid database. *Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology* 2014 21:1 (e135)
- [155] Martinez-Raga J., Gonzalez-Saiz F., Oñate J., Oyagüez I., Sabater E., Casado M.A. Budgetary impact analysis of buprenorphine - naloxone combination ( suboxone®) in Spain. *Health Economics Review* 2012 2:1 (1-9)
- [156] Russell C., McKeganey N. A cost- effectiveness analysis of extending methadone and buprenorphine - naloxone maintenance treatment of opioid dependence from eight to sixteen months. *Value in Health* 2013 16:3 (A61).
- [157] Martinez-Raga J., Casado M.A., González Saiz F., Oñate J. Budgetary impact analysis of buprenorphine / naloxone ( suboxone®) in opioid maintenance treatment in Spain. *Value in Health* 2011 14:7 (A289)
- [158] Charakterystyka produktu leczniczego Methadone Hydrochloride Molteni, Syrop, 1 mg/ml [http://leki.urpl.gov.pl/files/Methadone\\_hydrochloride\\_Molteni\\_1.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Methadone_hydrochloride_Molteni_1.pdf)
- [159] Proponowane przez Zamawiającego zmiany prawne umożliwiające realizację leczenia substytucyjnego uzależnienie od opioidów w warunkach ambulatoryjnych. Materiał uzyskany od Zamawiającego. *Data on file*.
- [160] Potwierdzenie skrócenia decyzji o dopuszczeniu do obrotu produktu Suboxone®. *Data on file*.
- [161] Informacje z RB Pharmaceuticals na temat liczby sprzedanych opakowań poszczególnych prezentacji produktu Suboxone. *Data on file*.
- [162] Khemiri A., Clay E., Kharitonova E., Aballéa S., Zah V., Ruby J. Comparison of health care resource use and costs in patients with opioid prescription drug dependence (OPD) treated with buprenorphine / naloxone and patients without pharmacological treatment: Retrospective analysis of us public insurance claims. *Value in Health* 2014 17:7 (A463-A464).

- [163] Clay E, Khemiri A, Zah V, Aballéa S, Ruby J, Asche CV. Persistence and healthcare utilization associated with the use of buprenorphine/naloxone film and tablet formulation therapy in adults with opioid dependence. *J Med Econ.* 2014 Sep;17(9):626-36. doi: 10.3111/13696998.2014.925463.
- [164] Khemiri A, Kharitonova E, Zah V, Ruby J, Toumi M. Analysis of buprenorphine/naloxone dosing impact on treatment duration, resource use and costs in the treatment of opioid-dependent adults: a retrospective study of US public and private health care claims. *Postgrad Med.* 2014 Sep;126(5):113-20. doi: 10.3810/pgm.2014.09.2805.
- [165] Komunikat DGL z 25.05.2015 r. Kwoty refundacji i liczba zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do lutego 2015 r.; [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [166] Golicki D, Niewada M. General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. *Pol Arch Med Wewn.* 2015 Feb 27;125(1-2):18-26
- [167] Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 11 września 2014 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2015 r. Dz.U. 2014 nr 0 poz. 1220.
- [168] GUS. Ludność. Stan i struktura ludności oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym. Stan w dniu 30 VI 2014 r. <http://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5468/6/12/1/ludnosc.pdf>
- [169] Przeprowadzona przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla rozważanego problemu decyzyjnego, wrzesień 2014.



## 10. Spis tabel

Tabela 1. Aspekty związane z kwalifikacją wnioskowanej technologii do osobnej grupy limitowej.....	17
Tabela 2. Opis stanów uwzględnionych w niniejszym opracowaniu. ....	41
Tabela 3. Racjonalne uzasadnienie testowanych hipotez w zakresie różnic w retencji na leczeniu pomiędzy stosowaniem metadonu i buprenorfiny (w tym Suboxone®).....	47
Tabela 4. Racjonalne uzasadnienie testowanych hipotez w zakresie różnic w śmiertelności w trakcie leczenia pomiędzy stosowaniem metadonu i buprenorfiny (w tym Suboxone®). ....	50
Tabela 5. Względne parametry śmiertelności pacjentów leczonych substytucyjnie buprenorfiną (w tym Suboxone®) w odniesieniu do pacjentów leczonych metadonem.....	51
Tabela 6. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądów baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data ostatniej aktualizacji przeglądu: 27.05.2015). ....	56
Tabela 7. Zależna od wieku jakość życia osób z populacji generalnej Polski. ....	61
Tabela 8. Koszt punktu za świadczenia medyczne.....	65
Tabela 9. Wycena punktowa świadczeń uwzględnionych w opracowaniu [37], [72]. ....	66
Tabela 10. Aktualny koszt leczenia w ramach programu leczenia substytucyjnego NFZ. ....	69
Tabela 11. Kalkulacja cen i limitów produktu Suboxone®.....	70
Tabela 12. Koszt jednostkowy preparatów buprenorfiny uwzględniony w ramach dodatkowego wariantu.....	71
Tabela 13. Koszt zbrodni dokonywanych przez uzależnionych pacjentów.....	73
Tabela 14. Scenariusze analizy wielokierunkowej.....	75
Tabela 15. Parametry modelowania. ....	78
Tabela 16. Wyniki analizy ekonomicznej: zestawienie kosztów-konsekwencji.....	89
Tabela 17. Progowe ceny zbytu netto o których mowa w § 5 ust. 1 pkt 4. (lub ust. 4) i § 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia [34] określone dla analizy podstawowej. ....	91
Tabela 18. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – prawdopodobieństwo opłacalności ocenianej technologii lekowej w odniesieniu do komparatorów.....	99
Tabela 19. Wyniki analizy wartości uzyskanych informacji. ....	99
Tabela 20. Wyniki wariantu dodatkowego – wnioskowana technologia vs. produkt Bunondol® stosowany w warunkach ambulatoryjnych.....	102
Tabela 21. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądów baz danych mającego na celu identyfikację opublikowanych analiz ekonomicznych (27.05.2015). ....	108
Tabela 22. Analiza SWOT.....	115
Tabela 23. Respondenci badania kwestionariuszowego. ....	131
Tabela 24. Kwestionariusz wykorzystany w ramach badania.....	133

## 11. Spis rysunków i wykresów

Rysunek 1. Schemat modelu decyzyjnego.....	40
Rysunek 2. Diagram selekcji identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany diagram PRISMA).....	59
Rysunek 3. Diagram selekcji umożliwiający identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (zmodyfikowany diagram PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.....	110
Rysunek 4. Ogólny schemat procesu decyzyjnego. ....	143
Wykres 1. Krzywa akceptowalności kosztowej-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego.....	100
Wykres 2. Krzywa akceptowalności kosztowej-użyteczności z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne.....	101

## 12. Aneks

### 12.1. Metody przeprowadzenie i wyniki badania kwestionariuszowego

W przeprowadzonym przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. badaniu kwestionariuszowym udział wzięło 5 ekspertów klinicznych.

Identyfikacji potencjalnych respondentów badania ankietowego dokonano z uwzględnieniem: informacji uzyskanych od Wnioskodawcy (informacje na temat doświadczenia i wiedzy z zakresu stosowania buprenorfiny), własnych kontaktów z ekspertami klinicznymi, polecenia przez ekspertów innych specjalności.

W opracowaniu uwzględniono odpowiedzi wszystkich ekspertów, którzy zgodzili się wziąć udział w badaniu. Szczegółowe informacje na temat respondentów badania kwestionariuszowego zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Respondenci badania kwestionariuszowego.

Ekspert nr	Imię, nazwisko, afiliacja
I	[REDACTED]
I	[REDACTED]
I	[REDACTED]
I	[REDACTED]
I	[REDACTED]

W arkuszu „Experts' survey” modelu decyzyjnego dołączonego do niniejszego opracowania przedstawiono odpowiedzi ekspertów klinicznych łącznie z dodatkowymi informacjami uzyskanymi od ekspertów klinicznych.

Kwestionariusz stworzono przy współpracy eksperta klinicznego z zakresu analizowanego problemu zdrowotnego – [REDACTED]

[REDACTED]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i z perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Suboxone® (buprenorfina i nalokson) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od narkotyków opioidowych w warunkach polskich. Wykaz refundowanych leków, środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych.



Po kilkukrotnych konsultacjach z ekspertem klinicznym, uwzględnieniu jego uwag i implementacji wskazanych przez niego modyfikacji kwestionariusz rozesłano do pozostałych ekspertów klinicznych.



Poniżej przedstawiono ankietę wykorzystaną w badaniu kwestionariuszowym.

[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]				
■	[REDACTED]				
■	[REDACTED]				
■	[REDACTED]				
■	[REDACTED]				

■	[REDACTED]				
■	[REDACTED]				
■	[REDACTED]				
■	[REDACTED]				
■	[REDACTED]				

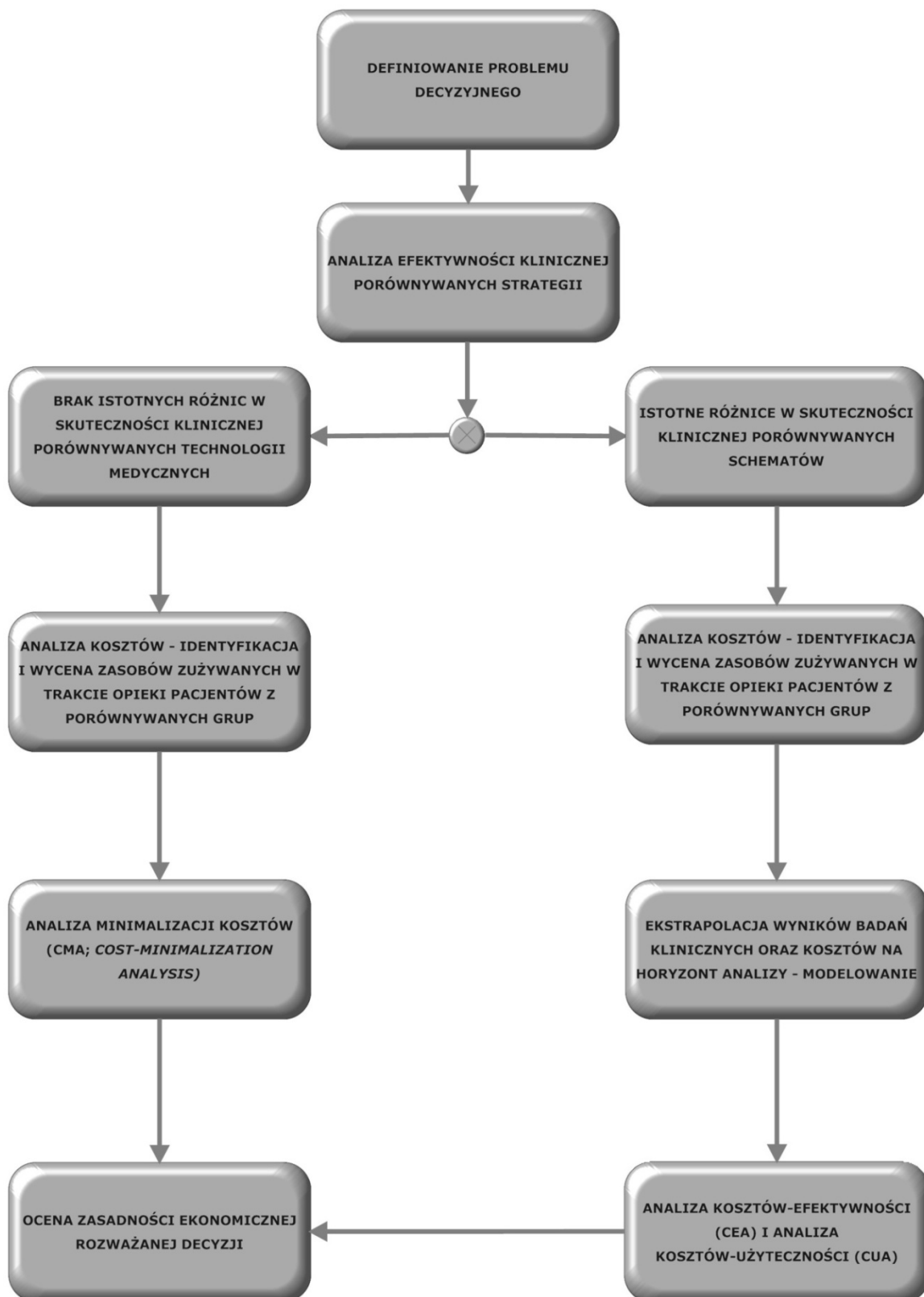
## 12.2. Technika analityczna - szczegóły

Przy braku różnic w skuteczności klinicznej porównywanych technologii medycznych, przeprowadza się analizę minimalizacji kosztów (ang. *Cost- Minimization Analysis; CMA*), umożliwiającą określenie dodatkowego kosztu lub oszczędności wynikającej z zastąpienia jednego postępowania z pacjentem - drugim.

W przypadku istotnej różnicy odnośnie parametrów skuteczności klinicznej stosowania porównywanych preparatów, przeprowadza się analizę kosztów-efektywności (ang. *Cost-Effectiveness Analysis; CEA*) i/albo kosztów-użyteczności (ang. *Cost-Utility Analysis; CUA*), umożliwiającą obliczenie kosztu marginalnego związanego z uzyskaniem dodatkowego roku życia lub dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu w wyniku zastąpienia jednego postępowania z pacjentem - drugim.

W przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania skuteczności klinicznej stosowania porównywanych preparatów zestawia się wyłącznie koszty związane z podawaniem porównywanych preparatów.

Omówiony schemat procesu decyzyjnego przedstawiono poniżej.



Rysunek 4. Ogólny schemat procesu decyzyjnego.

### 12.2.1. Analiza kosztów-użyteczności

Analiza kosztów-efektywności ma za zadanie wykazać skalę dodatkowych nakładów finansowych lub uzyskanych oszczędności wynikających z zastąpienia jednego sposobu postępowania z pacjentem - innym, w celu uzyskania dodatkowej korzyści klinicznej. W analizie kosztów-efektywności jednostką wyniku jest efektywność, a miarą efektywności są zyskane lata życia (ang. *Life Years Gained*; LYG); celem opracowania jest obliczenie kosztu marginalnego związanego z uzyskaniem dodatkowego roku życia w przypadku przeciętnego pacjenta (ang. *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*; ICER).

Specyficznym rodzajem analizy kosztów-efektywności jest analiza kosztów-użyteczności, w której jednostką wyniku jest użyteczność, a miarą użyteczności są zyskane lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Years*; QALY); celem opracowania jest obliczenie kosztu marginalnego, związanego z uzyskaniem dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu w przypadku przeciętnego pacjenta (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*; ICUR).

Analizę ekonomiczną przeprowadza się w celu określenia kosztu marginalnego pacjentów z rozpatrywanej populacji w przeliczeniu na zyskany rok życia (ang. *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*; ICER) lub zyskany rok życia skorygowany o jakość (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*; ICUR).

Technologię medyczną uznaje się za opłacalną lub kosztowo-użyteczną, jeżeli inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego (QALY), w wyniku zastąpienia komparatora przez oceniany schemat, jest niższy od progu opłacalności (jeżeli efekt kliniczny jest wyższy w grupie oceniają interwencji) lub wyższy od progu opłacalności (jeżeli efekt kliniczny jest niższy w grupie oceniają interwencji)[3].

Matematycznie warunek kosztowej-użyteczności można przedstawić w formie:

$$\text{jeżeli } \Delta E > 0 \text{ to } ICUR = \frac{\Delta C}{\Delta E} < \lambda$$

$$\text{jeżeli } \Delta E < 0 \text{ to } ICUR = \frac{\Delta C}{\Delta E} > \lambda$$

gdzie:

ICUR – inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego,

$\Delta E$  – różnica w efektach zdrowotnych porównywanych technologii medycznych (QALY),

$\Delta C$  – różnica w kosztach porównywanych technologii medycznych,

$\lambda$  - próg opłacalności.



Zgodnie z ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków [29] wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, ustala się w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca. Zgodnie z ustawą z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto [42] Prezes Głównego Urzędu Statystycznego oblicza średnią wartość PKB na jednego mieszkańca za okres ostatnich trzech lat w terminie do dnia 31 października drugiego roku po roku kończącym okres ostatnich trzech lat.

Mając na uwadze ww. przepisy oraz obwieszczenie [35], zgodnie z którym szacunek wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010-2012 w Polsce określony został na kwotę 39 859 PLN, obowiązująca do 31.11.2015 r. wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 119 577 PLN [43].

Tym samym, oceniany schemat jest wysoce kosztowo-użyteczny w przypadku w którym ICUR jest mniejszy od 39 859 PLN [3].

Oceniany schemat terapeutyczny jest kosztowo-użyteczny, jeżeli: jest skuteczniejszy klinicznie ( $QALYG > 0$ ) oraz  $ICUR < 119 577$  PLN lub jeżeli jest gorszy klinicznie ( $QALYG < 0$ ) oraz  $ICUR > 119 577$  PLN.

Miarą kosztowej-użyteczności może być również współczynnik inkrementalnej korzyści monetarnej netto (ang. *incremental net monetary benefit*; INMB), którego wartość obliczana jest ze wzoru:

$$INMB = \Delta E \cdot \lambda - \Delta C$$

gdzie:

INMB – inkrementalny współczynnik monetarnej korzyści netto,

$\Delta E$  – różnica w efektach zdrowotnych porównywanych technologii medycznych (QALY),

$\Delta C$  – różnica w kosztach porównywanych technologii medycznych,

$\lambda$  - próg opłacalności.

Wartość INMB wyższa od 0 sugeruje kosztową-użyteczność ocenianej interwencji w porównaniu do komparatora ze wskazanej perspektywy ekonomicznej.

Takie podejście ma tą przewagę nad oceną ICUR, iż w przypadku  $QALYG = 0$  nadal istnieje rozwiązanie dla oceny zasadności ekonomicznej stosowania ocenianej interwencji w miejsce komparatora [22].

### 12.2.2. Analiza wartości uzyskanych informacji

Na podstawie wartości uzyskanych informacji I rzędu dokonano wyboru optymalnej strategii postępowania w analizowanym wskazaniu i określono oczekiwaną wartość informacji doskonałej (ang. *expected value of perfect information*; EVPI) współczynnika korzyści monetarnej netto (NMB) przy zakładanym progu kosztowej-użyteczności wynoszącym 119 577 PLN za zyskany rok życia w pełnym zdrowiu.

Wartość obliczono ze wzoru:

$$EVPI = \frac{1}{N} \cdot \sum_{n=1}^N (\max(NMB_{i,n}) - NMB_n^{i=1}),$$

gdzie:

EVPI - oczekiwana wartość pełnej informacji wyboru strategii 1 ( $i=1$ ),

N - liczba etapów symulacji,

i- numer strategii,

$NMB_n^{i=1}$ - współczynnik korzyści monetarnej netto n-tego etapu symulacji dla porównania strategii nr 1 ( $i=1$ ),

$\max(NMB_{i,n})$ - maksymalna wartość NMB n-tego etapu symulacji (dla  $i=1$  lub  $i=2$ )

Wartość parametru EVPI określa średnią utraconą korzyść monetarną wynikającą z wyboru jednej z porównywanych strategii [15], [18], [19].

EVPI równe 0,0 oznacza bezbłędny wybór. Im niższy parametr EVPI, tym wybór jest bardziej poprawny. Inaczej parametr określa koszt, który decydent musi ponieść w celu wyeliminowania niepewności podjętej decyzji [15], [18], [19].

Przykład: wartość EVPI dla ocenianej strategii równa 200 PLN oznacza, że wybór ocenianej strategii zamiast komparatora wiąże się z utratą korzyści finansowej w wysokości 200 PLN (płatnik musi ponieść koszt 200 PLN za zdarzenie, że wybór ocenianej strategii jako optymalnej jest poprawny).

### 12.2.3. Analiza minimalizacji kosztów

Przy braku istotnej różnicy odnośnie parametrów skuteczności klinicznej stosowania porównywanych opcji terapeutycznych istnieją warunki do przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów. Analiza minimalizacji kosztów ma za zadanie wykazać skalę dodatkowych nakładów finansowych lub uzyskanych oszczędności wynikających z zastąpienia jednego sposobu postępowania z pacjentem innym, w przypadku zbliżonej skuteczności klinicznej.

## Informacja o Centrum HTA

[www.centrumhta.com](http://www.centrumhta.com)

**Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k.** jest profesjonalnym ośrodkiem analitycznym, zajmującym się oceną efektywności klinicznej oraz ocenami ekonomicznymi procedur medycznych. Centrum HTA skupia się na ocenie wartości klinicznej i ekonomicznej leków, z wykorzystaniem nowoczesnych narzędzi analitycznych: **Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (EBM)** oraz **Oceny Technologii Medycznych (HTA)**.

**Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k.** współpracuje z grupą kilkunastu konsultantów zajmujących się Oceną Technologii Medycznych (HTA); głównym konsultantem jest dr n. med. Paweł Kawalec, który usługami doradczymi w powyższym zakresie zajmuje się od ponad 9 lat, współpracując w międzyczasie z kilkunastoma firmami farmaceutycznymi i realizując dla nich ponad 350 projektów.

**Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k.** zapewnia szybką realizację zleceń, wysoką jakość usług oraz konkurencyjne ceny. Gwarantujemy wykonanie zleceń zgodnie z wymogami wiarygodności: w przypadku analiz efektywności klinicznej, analiz farmakoekonomicznych oraz analiz wpływu na system ochrony zdrowia zgodnie z aktualnymi **Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM; [www.aotm.gov.pl](http://www.aotm.gov.pl))**.

Produkty oferowane przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k.:

- **Charakterystyka segmentu rynku farmaceutycznego w Polsce,**
- **Pełny raport HTA** obejmujący:
  - analizę problemu decyzyjnego,
  - analizę efektywności klinicznej określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
  - analizę użyteczności kosztów (opłacalności) określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
  - analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce (analiza wpływu na system ochrony zdrowia).
- **Przegląd systematyczny** dotyczący efektywności klinicznej wybranych substancji aktywnych w porównaniu z innymi alternatywnie stosowanymi lekami,
- **Analiza finansowego wpływu decyzji o refundacji** określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce, niezależnie od raportu HTA.