

## Rekomendacja nr 61/2015

z dnia 13 lipca 2015 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego:

**Suboxone, buprenorphine + naloxone, tabl. podjęzykowe; 2+0,5 mg; 7 tabl.; Suboxone, buprenorphine + naloxone, tabl. podjęzykowe; 8+2 mg; 7 tabl.; we wskazaniu: leczenie substytucyjne uzależnienia od narkotyków opioidowych, w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego przeznaczone dla dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 15 lat, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego

- Suboxone, buprenorphine + naloxone, tabl. podjęzykowe; 2+0,5 mg; 7 tabl.;
- Suboxone, buprenorphine + naloxone, tabl. podjęzykowe; 8+2 mg; 7 tabl.;

we wskazaniu: leczenie substytucyjne uzależnienia od narkotyków opioidowych, w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego przeznaczone dla dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 15 lat, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie; z kategorią dostępności refundacyjnej: lek dostępny na receptę w aptece we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, z poziomem odpłatności dla pacjenta: ryczałt, w ramach nowej grupy limitowej,

### Uzasadnienie rekomendacji

**Prezes Agencji**, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz aktualne uwarunkowania organizacji udzielania świadczeń osobom uzależnionym, uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu łączonego buprenorfiny z naloksonem w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opiatów w populacji pacjentów powyżej 15 r.ż.

Niezaprzeczalnie przedstawione dowody naukowe i analizy farmakoekonomiczne mają ograniczenia, które wpływają na niepewność oszacowań wynikające z m.in. wiarygodności wykorzystanych danych. Na podstawie badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie można jednoznacznie stwierdzić przewagi jednego z porównywanych leków. Na 6 badań RCT porównujących Suboxone z metadonem, 3 testowały hipotezę non-

inferiority (Magura 2009, Kamien 2008, Kakko 2007), a w 3 pozostałych badaniach nie podano jaka hipoteza jest testowana, zaś różnice istotne statystycznie i brak takich różnic notowano dla tych samych punktów końcowych (np. odsetek osób, które ukończyły badanie), co jest podstawą do zrównania kosztów terapii preparatem Suboxone do kosztów terapii metadonem. Natomiast wyniki analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet płatnika mogą nie mieć odzwierciedlenia w rzeczywistości z uwagi na przyjęte założenia (takiej jak średnia dzienna dawka buprenorfiny czy liczebność przewidywanej populacji docelowej), które wpływają na niepewność oszacowań. Niejednoznaczne wyniki badań klinicznych (a także badań dotyczących skuteczności praktycznej) nie stanowią uzasadnienia dla wnioskowania o przewadze leku Suboxone nad alternatywną terapią, a modelowanie oparto na założeniach nieadekwatnych do wnioskowanych warunków refundacyjnych w odniesieniu do stosowanych dawek leku oraz wieku rozpoczęcia terapii. W analizie wpływu na budżet założono, że Suboxone będzie zastępować leczenie substytucyjne i nie odniesiono się do kwestii 90% uzależnionych, którzy nie są w chwili obecnej objęci leczeniem substytucyjnym. Nie można wykluczyć, że w tej grupie osób odsetek pacjentów nie jest leczony ze względu na organizację świadczeń w programie leczenia substytucyjnego.

Celem zabezpieczenia budżetu płatnika publicznego wymagane jest, aby koszt terapii lekiem Suboxone nie był wyższy niż koszt terapii metadonem, co jest zasadne w odniesieniu do niejednoznacznych wyników dotyczących skuteczności leku i braku przedstawienia propozycji instrumentu podziału ryzyka.

Przedstawione przez wnioskodawcę dowody nie stanowią uzasadnienia dla finansowania leku Suboxone w warunkach innych niż aktualnie dostępne.

Mając na względzie społeczne i zdrowotne konsekwencje uzależnień, niski odsetek leczonych osób uzależnionych oraz problem wykluczenia społecznego osób uzależnionych, warto zastanowić się nad kwestią dostępności leczenia substytucyjnego i uczynić terapię jak najmniej uciążliwą dla pacjenta. Wskazać należy na ograniczoną realizację leczenia substytucyjnego (brak realizacji świadczeń w dwóch województwach), z czego również można wnioskować, że objęcie refundacją wnioskowanego leku na proponowanych warunkach prawdopodobnie przyczyniłoby się do wzrostu zużycia terapii przez pacjentów.

Prezes Agencji wskazuje, że objęcie refundacją przedmiotowej terapii, jak i pozostałych, może być warte rozważenia, jeśli faktycznie miałyby się przyczynić do zwiększenia liczby osób objętych zasadnie terapią substytucyjną i odsetka osób utrzymujących abstynencję od narkotyków, ale tylko i wyłącznie w sytuacji zabezpieczenia dostępu do terapii substytucyjnej przed nieuprawnionym użyciem, a także po spełnieniu łącznie dwóch warunków: wprowadzenia zmian w polskim prawie, umożliwiających apteczną dystrybucję leków i prowadzenie leczenia substytucyjnego w warunkach ambulatoryjnych oraz obniżenia kosztu terapii lekiem Suboxone do kosztu terapii metadonem.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Suboxone w postaci tabletek podjęzykowych, dla którego proponowana we wniosku o objęcie refundacją cena zbytu netto wynosi w zależności od opakowania:

- [redacted] - Suboxone, buprenorphine + naloxone, 2+0,5 mg; 7 tabl. kod EAN 5909990043088
- [redacted] - Suboxone, buprenorphine + naloxone, 8+2 mg; 7 tabl. kod EAN 5909990043101

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny na receptę w aptece we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, z poziomem odpłatności dla pacjenta: ryczałt, w ramach nowej grupy limitowej. Podmiot odpowiedzialny nie przedstawił propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

### **Problem zdrowotny**

Uzależnienie to kompleks zjawisk psychologicznych, behawioralnych i poznawczych, wśród których przyjmowanie substancji lub grupy substancji dominuje nad innymi zachowaniami, które poprzednio miały dla pacjenta większą wartość. Cechuje je silne pragnienie lub poczucie przymusu przyjmowania substancji, trudności w kontrolowaniu jej przyjmowania oraz przyjmowanie jej pomimo wyraźnych dowodów szkodliwości.

Dodatkowo osoby uzależnione często przyjmują narkotyki dożylnie, co może wiązać się z zakażeniami wirusowymi i bakteryjnymi. Regularnemu używaniu opioidów towarzyszy wzrost tolerancji na przyjmowaną substancję, co prowadzi do zwiększania dawki i wiąże się z ryzykiem zgonu z przedawkowania.

Europejskie wskaźniki problemowego używania opioidów mieszczą się w zakresie 1 do 8 przypadków na 1 000 osób w wieku 15-64 lata. Średni wskaźnik dla Polski mieści się w zakresie 0,4-0,7 przypadków na 1 000 osób. Szacunkowa liczba osób uzależnionych od opioidów w 2009 roku w leczeniu stacjonarnym wynosiła 2353, zaś w leczeniu ambulatoryjnym – 4380. W 2012 roku 1583 osoby były leczone substytucyjnie. Spośród nowych pacjentów podejmujących po raz pierwszy leczenie uzależnienia ok. 9% stanowią użytkownicy opioidów (dane z 2012 roku).

### **Alternatywna technologia medyczna**

Dostępne opcje terapeutyczne różnią się pod względem celu leczenia. Leczenie zorientowane na abstynencję od wszystkich opioidów składa się z faz detoksykacji oraz zapobiegania nawrotom. Alternatywną opcję stanowi substytucyjne leczenie podtrzymujące, nastawione na redukcję szkód i ograniczenie pozamedycznego przyjmowania opioidów. W tego typu terapii stosuje się leki z grupy długodziałających agonistów lub częściowych agonistów receptorów opioidowych w celu zapobiegania zespołowi abstynencyjnemu i głodowi narkotycznemu. Każdy wariant farmakoterapii może być łączony z terapią psychologiczną i pomocą społeczną, która w leczeniu uzależnień jest niezwykle istotna.

Eksperti kliniczni, którzy przekazali Agencji swoje stanowisko, wskazali, że najczęściej stosowanym lekiem substytucyjnym jest metadon oraz w małym stopniu buprenorfina. Według danych Europejskiego Centrum Monitorowania Narkotyków i Narkomanii w 2013 roku 98,5% pacjentów leczonych substytucyjnie stosowało metadon. Zgodnie z polskimi i światowymi wytycznymi praktyki klinicznej, w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów zalecane są: metadon, buprenorfina w monoterapii oraz buprenorfina w kombinacji z naloksonem.

Zgodnie z informacjami z ChPL Suboxone, oceniany produkt składa się z dwóch substancji, z których jedna (nalokson) jest metabolizowana po przyjęciu doustnym do nieaktywnych metabolitów (wykazuje niewielki lub zerowy efekt farmakologiczny). Wnioskodawca w swoich analizach stwierdza, że „nalokson nie polepsza wyników leczenia, czyli z jego zastosowania w produkcie Suboxone® nie ma żadnej wartości dodanej w zakresie efektu terapeutycznego”. W związku z tym, można przyjąć że porównanie Suboxone z buprenorfiną w monoterapii, jako komparatorem, nie jest uzasadnione.

Wobec powyższego głównym komparatorem dla wnioskowanego leku będzie metadon.

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

Aktualnie ten rodzaj leczenia jest finansowany ze środków publicznych. W ramach programu leczenia substytucyjnego NFZ dostępne są 4 świadczenia medyczne umożliwiające zastosowanie metadonu (kod świadczeń jednostkowych: 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 (kod świadczeń jednostkowych: 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).

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Produkt leczniczy Suboxone jest produktem złożonym z dwóch substancji: buprenorfiny i naloksonu.

Buprenorfina jest częściowym agonistą receptora opioidowego  $\mu$  i antagonistą receptora kappa w mózgu. Jej działanie w leczeniu podtrzymującym uzależnienia od opioidów przypisuje się wolno odwracalnemu wiązaniu z receptorami  $\mu$ . Działanie agonistyczne wykazuje efekty pułapowe. Ze względu na wysoki metabolizm pierwszego przejścia po podaniu doustnym stosuje się ją podjęzykowo.

Nalokson jest antagonistą receptorów opioidowych  $\mu$  o niewielkiej biodostępności po podaniu doustnym lub podjęzykowym ze względu na niemal całkowity metabolizm pierwszego przejścia. Jego aktywność zwiększa się po podaniu dożylnym. Agonistyczne działanie naloksonu po podaniu dożylnym ma zniechęcać do nadużywania produktu tą drogą.

Lek Suboxone, zgodnie z jego rejestracją, jest wskazany w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od narkotyków opioidowych, w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego przeznaczonym dla dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 15 lat, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

Ocenę kliniczną buprenorfiny z naloksonem (BUP/NAL) oparto na 16 badaniach, wśród których uwzględniono:

- a) 8 badań RCT bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z wybranymi komparatorami w analizowanym wskazaniu:
  - 1 badanie RCT porównujących Suboxone vs placebo (PLC) oraz Suboxone vs BUP w I linii leczenia - Fudala 2003
  - 1 badanie RCT porównujących Suboxone z grupą BUP w II linii leczenia - NCT00605033
  - 6 badań RCT porównujących Suboxone z MET - Kamien 2008, Kakko 2007, Magura 2009, Saxon 2013, Otiashvili 2013, Neumann 2013.

- b) 4 badania RCT porównujące ocenianą technologię w ramach różnych schematów terapeutycznych, zróżnicowanych ze względu na miejsce wydania leku (np. pod nadzorem w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej lek bez nadzoru w leczeniu substytucyjnym):
- 1 badanie RCT dotyczące terapii lekiem Suboxone w zależności od częstości wydawanych i przyjmowanych leków na tydzień w ramach standardowego leczenia - Fiellin 2006
  - 2 badania RCT dotyczące terapii lekiem Suboxone w zależności od częstości wydawanych i przyjmowanych leków w ośrodku i/lub w domu - Amass 2001, Gunderson 2003
  - 1 badanie RCT porównujące nadzorowane stosowanie leków vs nienadzorowane stosowanie leków - Bell 2007.

Ocenę skuteczności praktycznej przeprowadzono w oparciu o 4 badania obserwacyjne z grupą kontrolną otrzymującą metadon - McKegane 2013, Curcio 2010, Degenhardt 2009, Proctor 2014.

Analizowane randomizowane badania kliniczne charakteryzowały się zróżnicowaną jakością, przy czym tylko dwa z nich cechowały się wysoką wiarygodnością i uzyskały maksymalną ocenę (5/5 pkt) w skali Jadad. Dwa badania otrzymały 4/5 pkt w skali Jadad ze względu na brak opisu zastosowanej metody randomizacji. Pozostałe badania zostały ocenione na 2/5 i 3/5 pkt ze względu na brak podwójnego zamaskowania czy brak opisu metody zamaskowania.

Spośród 8 badań RCT włączonych do oceny skuteczności klinicznej porównujących lek Suboxone z technologiami alternatywnymi, w 1 badaniu testowano hipotezę *superiority* (Fudala 2003), w 4 hipotezę *non-inferiority* (Magura 2009, Kamien 2008, NCT00605033, Kakko 2007), a w 3 badaniach nie podano jaka hipoteza jest testowana.

Należy wskazać że do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono łącznie ponad 150 badań, jednakże w niniejszej rekomendacji przedstawiono wyłącznie kluczowe badania kliniczne wnoszące istotne informacje. Przedstawienie wyników analizy klinicznej ograniczono do porównania BUP/NAL z technologią alternatywną możliwą do zastosowania w świetle aktualnych przepisów prawnych, tj. metadonem. Odstąpiono od prezentowania wyników porównania ocenianej technologii z buprenorfiną w monoterapii z uwagi na fakt, że praktyka kliniczna wskazuje na stosowanie głównie metadonu, który stanowi podstawowy komparator dla ocenianej technologii medycznej. W odniesieniu do placebo – nie stanowi ono komparatora w warunkach polskiej praktyki klinicznej, gdyż jest dostępne dla tej populacji pacjentów leczenie substytucyjne.

#### Porównanie buprenorfiny z naloksonem (Suboxone) względem metadonu

Odnalezione badania bezpośrednio porównujące Suboxone względem metadonu nie dostarczają jednoznacznych wyników pozwalających na wnioskowanie odnośnie różnic w efektach klinicznych (skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa) tych technologii.

Analiza badań, w których bezpośrednio porównano połączenie buprenorfiny z naloksonem względem metadonu (MET), wykazała, że lek Suboxone jest istotnie statystycznie bardziej skuteczny w zakresie:

- redukcji rezygnacji z leczenia z powodu kary więzienia lub przeprowadzki,
- ryzyka infekcji HIV w wyniku iniekcji,
- redukcji pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów,
- ryzyka nieukończenia udziału w badaniu w trakcie pobytu w więzieniu,
- odsetka uczestników, który zamierzał kontynuować leczenie po wypuszczeniu na wolność,
- odsetka uczestników, który zgłosił się do dowolnego ośrodka leczenia uzależnienia lub wyznaczonego ośrodka leczenia uzależnienia po wypuszczeniu na wolność

- kontynuacji leczenia w ramach badania (retencja) dla populacji ogólnej i kontynuujących leczenie > 30 dni,
- czasu kontynuacji leczenia.

Jednocześnie, wykazano również istotną statystycznie różnicę na niekorzyść Suboxone względem metadonu w zakresie:

- mniejszego odsetka pacjentów, którzy ukończyli udział w badaniu,
- większego odsetka pacjentów rezygnujących z leczenia z powodu niechęci do terapii (w ciągu pierwszych 30 dni badania oraz w ciągu 24 tyg.),
- mniejszego odsetka stosowania substancji odurzających w oparciu o informacje od uczestników,
- krótszego średniego czasu trwania leczenia w więzieniu.

Nie wykazano natomiast występowania istotnych statystycznie różnic dla punktów końcowych:

- ukończenie udziału w badaniu (Kamien 2008, Neumann 2013, Otiashvili 2013),
- ukończenia udziału w badaniu w 24 i 28 tyg. (Saxon 2012),
- rezygnacja z leczenia w 24 tyg. z powodu opuszczenia  $\geq 14$  dni leczenia, z powodu administracyjnego, z powodu przeciwwskazań medycznych (Saxon 2012),
- kontynuacja leczenia w fazie otwartej po zakończeniu badania (Kamien 2008),
- negatywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów (Kamien 2008),
- pozytywny wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów, na obecność kokainy, innych (Neumann 2013),
- stosowanie substancji odurzających w oparciu o informacje od uczestników: alkoholu, innych substancji (Neumann 2013),
- pomyślne przejście fazy indukcji leczenia (Kamien 2008),
- ryzyko nieukończenia udziału w badaniu po wypuszczeniu na wolność (Magura 2009),
- ukończenie leczenia w więzieniu (Magura 2009),
- ponowne skazanie na karę więzienia (Magura 2009),
- stosowanie heroiny lub opioidów nieprzepisanych na receptę po wypuszczeniu na wolność (Magura 2009),
- aresztowanie za przestępstwo przeciw mieniu, posiadanie narkotyków, przestępstwo z użyciem przemocy (Magura 2009)
- przestrzeganie zaleceń dotyczących przyjmowania leków (Kamien 2008),
- stosowanie heroiny lub opioidów nieprzepisanych na receptę w ciągu ostatnich 30 dni (Magura 2009),
- czas do aresztowania po wypuszczeniu na wolność (Magura 2009),
- czas trwania leczenia, liczba odbytych sesji poradnictwa (Otiashvili 2013),
- ocena nasilenia bólu w skali NRS, ocena funkcjonowania w skali NRS (Neumann 2013).

W zakresie porównania bezpieczeństwa, w jednym badaniu odnotowano istotnie statystycznie większy odsetek uczestników z grupy BUP/NAL w porównaniu do grupy otrzymującej MET doświadczył co najmniej 1 działania niepożądanego ( $p=0,003$ ).

### Schematy leczenia

Wykazano, że istotnie statystycznie większe zadowolenie z leczenia odczuwali uczestnicy leczenia w ramach standardowej terapii uzależnienia i otrzymujący leki 1 raz na tydzień w porównaniu do uczestników leczonych w ramach standardowej terapii uzależnienia i otrzymujących leki 3 razy na tydzień.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy miejscem (ośrodek/dom) i/lub częstością wydawania leku dla punktów końcowych:

- pozytywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność kokainy, kanaboinodów, beznodiazepin,
- nieukończenie/ukończenie udziału w badaniu,
- skierowanie na inne leczenie,
- kontynuacja leczenia (retencja),
- odsetek próbek moczu bez śladów obecności opioidów, kokainy, barbituranów,
- liczba tygodni trwania w abstynencji od opioidów zgłaszanych przez uczestników badania,
- czas udziału uczestników w badaniu,
- stosowanie się do zaleceń leczenia,
- zadowolenie z leczenia w 12. tygodniu trwania badania,
- stosowanie heroiny,
- preferencja uczestników badania względem poszczególnych opcji leczenia.

### Skuteczność praktyczna

Stosowanie połączenia BUP/NAL w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od heroiny istotnie statystycznie ( $p=0,004$ ) zredukowało liczbę dni po 8 miesiącach leczenia, w czasie których uczestnicy stosowali heroinę; podobny wynik uzyskali uczestnicy leczenia MET ( $p=0,026$ ).

Analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic ( $p>0,05$ ) w grupie abstynentów od heroiny w ciągu ostatnich 90 dni przy naborze do badania w porównaniu do 8 miesięcy leczenia: w grupie leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson 21/24 (87,5%) uczestników pozostawało w abstynencji, w porównaniu do 13/13 (100%) w grupie leczonej metadonem.

W badaniu Degenhardt 2009 oceniano częstość dożylnego stosowania produktu łączonego BUP/NAL, BUP i MET wśród osób uzależnionych od narkotyków opioidowych poddanych leczeniu substytucyjnemu oraz w grupie chorych uzależnionych dotychczas nieleczonych i przyjmujących leki dożylnie. W badaniu nie przedstawiono danych dotyczących dawkowania leków. Mediana okresu obserwacji wyniosła 60 tygodni.

Analiza skuteczności praktycznej w grupie pacjentów uzależnionych od opioidów i poddanych terapii substytucyjnej wykazała, że produkt łączony BUP/NAL był istotnie statystycznie ( $p<0,05$ ) rzadziej stosowany dożylnie w porównaniu do BUP oraz do MET. Natomiast w grupie pacjentów uzależnionych od opioidów i niepoddanych terapii substytucyjnej tj. aktualnie nieleczonych i przyjmujących lek dożylnie wykazano, że produkt łączony BUP/NAL był istotnie statystycznie ( $p<0,05$ ) rzadziej stosowany dożylnie zarówno w porównaniu do BUP, jak i MET.

W badaniu Curcio 2008 uczestniczyło 3 812 osób uzależnionych od opioidów. Terapię metadonem otrzymywało 3 105 uczestników, 707 – buprenorfine, którą następnie zamieniono na połączenie buprenorfiny z naloksonem.

W badaniu oceniano funkcjonowanie społeczne uczestników badania po zastosowaniu leczenia w zakresie zawierania związków małżeńskich, dalszej edukacji oraz zatrudnienia. Wyniki dotyczące życia rodzinnego pacjentów i zdobytego przez nich wykształcenia istotnie statystycznie różniły się na korzyść grupy badanej stosującej połączenie buprenorfiny z naloksonem względem grupy kontrolnej stosującej metadon ( $p < 0,001$ ). Analiza skuteczności praktycznej wykazała istotnie statystycznie większą proporcję negatywnych wyników testów toksykologicznych na opioidy i kokainę w grupie stosującej buprenorfinę z naloksonem w porównaniu do grupy przyjmującej metadon (53% vs 30%,  $p < 0,001$ ). Istotnym ograniczeniem w interpretacji tego wyniku jest fakt, że u 11% pacjentów z grupy leczonej buprenorfiną z naloksonem nie wykonano testów toksykologicznych w ciągu ostatnich 6 miesięcy badania. Nie przedstawiono też osobnych wyników dla testów na obecność opioidów i kokainy.

W badaniu Proctor 2014 wykazano, że długość retencji w terapii pacjentów stosujących metadon była istotnie statystycznie większa niż wśród pacjentów stosujących BUP/NAL lub BUP (średnia liczba dni terapii w grupie z MET wyniosła 169,86 i SE=5,02; w grupie z BUP/NAL 119,35 i SE=20,82; w grupie z BUP 69,34 i SE=23,43). Wyniki testów na obecność substancji niedozwolonych w moczu były podobne we wszystkich grupach.

W odniesieniu do punktów końcowych związanych z bezpieczeństwem terapii, w badaniach obserwacyjnych włączonych do przeglądu nie analizowano profilu bezpieczeństwa u pacjentów uzależnionych od opioidów.

### Bezpieczeństwo

W Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Suboxone wymieniono 6 działań niepożądanych określonych jako bardzo często występujące ( $\geq 1/10$ ): bezsenność, zaparcie, nudności, zwiększona potliwość, ból głowy, zespół abstynencyjny.

Na stronie FDA odnaleziono komunikat z grudnia 2014 roku, w którym organizacja nie rekomenduje stosowania leku u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i zaleca ostrożność w przypadku pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami.

### Ograniczenia

Wiarygodność analizy klinicznej istotnie ogranicza kilka czynników, które wymieniono poniżej:

- większość badań przedstawionych przez wnioskodawcę odbiegała od przyjętego celu analizy oraz nie wносиła kluczowych informacji,
- wnioskodawca założył równą skuteczność Suboxone oraz samej buprenorfiny, a w konsekwencji wnioskowanie w zakresie twardych punktów końcowych oparto na podstawie porównania wyników badań dla buprenorfiny z metadonem (nie przedstawiono),
- zróżnicowany czas trwania, punkty końcowe oraz metodologia odnalezionych badań uniemożliwiła przeprowadzenie metaanalizy,
- w skali NOS badania zostały ocenione jako wiarygodne, natomiast siłę dowodów naukowych ocenianą za pomocą skali GRADE uznano za niską,
- w 1 badaniu testowano hipotezę superiority (Fudala 2003), w 4 hipotezę non-inferiority (Magura 2009, Kamien 2008, NCT00605033, Kakko 2007), a w 3 badaniach nie podano jaka hipoteza jest testowana,
- mała liczebność grup biorących udział w badaniach (poniżej 100 osób w ramieniu),
- utrata z badania dużej liczby uczestników - Kamien 2008 (196/268), Kakko 2007 (21/96), Saxon 2012 (535/1269), Neuman 2013 (28/54),



- krótki czas obserwacji: Kamien 2008 (17 tyg.), Kakko 2007 (3 m-ce), Otiashvili 2013 (12 tyg. leczenia i 20 tyg. obserwacji),
- wynagrodzenie pieniężne za udział w badaniu Fudala 2003 i Magura 2009 mogło wpłynąć na uzyskane wyniki,
- wyniki badania NCT00605033 (Suboxone vs buprenorfina) przedstawiono jedynie na stronie rejestru badań klinicznych (wartość dowodowa jego wyników jest niższa niż innych badań),
- w badaniu Fudala 2003 wykluczano pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, gdy tymczasem w opinii ankietowanych ekspertów większość pacjentów substytucyjnych stanowią właśnie osoby z zaburzeniami psychicznymi,
- maksymalna dawka produktu łączonego wynosiła 32 mg/dobę, przekraczając maksymalną dopuszczalną w Europie dawkę 24 mg/dobę w badaniach Kakko 2007, Magura 2009, Saxon 2012 i Gunderson 2010,
- w badaniu Neumann 2013 grupa kontrolna otrzymywała niższą dawkę metadonu niż w pozostałych analizowanych badaniach klinicznych oraz niższą niż jest zalecana przez polskie jak i zagraniczne wytyczne, tj. w badaniu średnia dawka metadonu 29,09 mg/dobę (zakres dawek metadonu: 20-60 mg/dobę), a rekomendowana dawka dobową metadonu waha się pomiędzy 80 a 100 mg,
- krótki czas fazy podwójnie zamaskowanej badań Fudala 2003 (4 tygodnie) i NCT00605033 (1 tydzień), który odbiega od czasu w jakim realnie leki są stosowane,
- w badaniu Neumann 2013 możliwa była dwukierunkowa zmiana terapii (z BUP/NAL na MET i z MET na BUP/NAL) na życzenie pacjenta, a w badaniu Kakko 2007 zmiana jednokierunkowa (z BUP/NAL na MET), natomiast nie przedstawiono danych dotyczących pacjentów stosujących tylko przypisaną im na początku terapię (z wyjątkiem liczby uczestników, którzy ukończyli badanie),
- w części badań nie zdefiniowano jak często pacjenci korzystali z poradnictwa i psychoterapii, które znacząco wpływają na dalszą abstynencję od środków uzależniających.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Wnioskodawca we wniosku refundacyjnym nie przedstawił propozycji instrumentu dzielenia ryzyka (RSS, ang. *risk sharing scheme*) dla ocenianej technologii medycznej.

### **Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

*Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.*

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, *life years gained*) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, *quality adjusted life years*) wskutek zastosowania terapii.*

*Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.*

*Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub*

1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany na 2015 rok próg opłacalności wynosi 119 577 zł (3 x 39 859 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Ocenę opłacalności terapii lekiem Suboxone względem komparatorów wnioskodawca przeprowadził dla następujących porównań:

- Buprenorfina z naloksonem vs metadon
- Buprenorfina z naloksonem vs buprenorfina – w niniejszej rekomendacji odstąpiono od prezentowania wyników tego porównania z uwagi na fakt, że w praktyce klinicznej jest wykorzystywana marginalnie, a główny komparator stanowi metadon.

Wykorzystano analizę użyteczności kosztów (CUA). Oceny kosztów dokonano w dożywotnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta oraz dodatkowo z perspektywy społecznej.

#### Buprenorfina z naloksonem vs metadon

Analiza kosztów-użyteczności przedstawiona przez wnioskodawcę wykazała, iż terapia lekiem Suboxone w warunkach ambulatoryjnych jest bardziej skuteczna, lecz również droższa niż terapia metadonem z perspektywy NFZ i wspólnej. Inkrementalne wskaźniki kosztów-użyteczności (ICUR), odnoszące się do kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynoszą:

- 5 573 PLN/QALY z perspektywy NFZ,
- 13 851 PLN/QALY z perspektywy wspólnej,

co oznacza że terapia preparatem Suboxone jest opłacalna kosztowo, gdyż oba wskaźniki ICUR są niższe niż ustalony obecnie na poziomie 119 577 PLN/QALY próg opłacalności. Przy przyjęciu perspektywy społecznej wartość ICUR wyniosła -78 625 PLN/QALY, co oznacza dominację Suboxone nad komparatorem.

Ceny progowe zbytu netto oszacowane dla wartości ICUR przedstawionych w analizie podstawowej są wyższe od wnioskowanej ceny leku Suboxone i wynoszą:

- a) z perspektywy NFZ:
  - 100,53 PLN dla Suboxone 2 mg + 0,5 mg
  - 299,45 PLN dla Suboxone 8 mg + 2 mg
- b) z perspektywy wspólnej:
  - 86,35 PLN dla Suboxone 2 mg + 0,5 mg
  - 257,23 PLN dla Suboxone 8 mg + 2 mg
- c) z perspektywy społecznej:
  - 141,63 PLN dla Suboxone 2 mg + 0,5 mg
  - 421,89 PLN dla Suboxone 8 mg + 2 mg

Przeprowadzona przez wnioskodawcę deterministyczna analiza wrażliwości wykazała stabilność modelu i wnioskowania. Probabilistyczna analiza wrażliwości wykazała 99% prawdopodobieństwo opłacalności wnioskowanej technologii względem metadonu z perspektywy NFZ i wspólnej.

### Obliczenia Agencji

Agencja przeprowadziła obliczenia własne uwzględniając wyższą dzienną dawkę BUP, wynikającą z opinii ekspertów (tj. [ ] zamiast [ ] dziennie), przy pozostałych założeniach niezmiennych.

Cena progowa zbytu netto leku Suboxone dla opakowania 8 mg+2 mg zgodnie z przeprowadzonymi obliczeniami z uwzględnieniem średniej dawki leku wyniosła:

- 42,20 PLN w perspektywie NFZ,
- 11,80 PLN w perspektywie wspólnej.

Natomiast dla opakowania leku Suboxone 2 mg +0,5 mg zgodnie z przeprowadzonymi obliczeniami z uwzględnieniem średniej dawki leku wyniosła 9,40 PLN w perspektywie NFZ, zaś w perspektywie wspólnej nie można wyznaczyć ceny progowej dla średniej dawki leku.

### Ograniczenia

Wiarygodność oszacowań wnioskodawcy ogranicza kilka czynników:

- Przede wszystkim, analiza ekonomiczna wnioskodawcy została oparta na założeniu zmiany obecnych regulacji prawnych dotyczących leczenia substytucyjnego w Polsce. W świetle obowiązujących przepisów prawnych prowadzenie takiego leczenia w warunkach ambulatoryjnych nie jest możliwe.
- W analizie klinicznej nie wykazano jednoznacznie dodatkowego efektu zdrowotnego leku Suboxone względem metadonu ani leczenia ambulatoryjnego względem leczenia w wyspecjalizowanym ośrodku, co poddaje w wątpliwość modelowanie efektów i kosztów. W analizie ekonomicznej oparto się na wynikach badań retrospektywnych w długim horyzoncie czasowym w warunkach praktyki klinicznej, przeprowadzonych poza granicami Polski, co może mieć wpływ na wyniki z uwagi na różnice w systemach opieki zdrowotnej. Jednocześnie, wobec powyższego wątpliwości budzi przyjęcie niższego odsetka pacjentów wstrzykujących niedozwolone substancje w trakcie leczenia buprenorfiną niż metadonem (różnica ponad 20 pkt proc.).
- Niepewnością obarczona jest uwzględniona w analizie wysokość średniej dziennej dawki buprenorfiny – w badaniach dawki leku często przekraczały maksymalną dawkę lub było w wysokości maksymalnej dawki, w analizie ekonomicznej wykorzystano natomiast dawkę kilkukrotnie niższą, zbliżoną do DDD WHO, którą wskazali ankietowani przez wnioskodawcę eksperci. Nieuprawnione jest założenie, że efekty uzyskiwane przy niższym dawkowaniu będą takie same jak przy stosowaniu dawek maksymalnych, jednocześnie wykorzystanie niższej dawki w obliczeniach wpływa na uzyskiwanie niższych kosztów terapii.
- W modelu nie uwzględniono kosztów związanych z chorobami zakaźnymi wśród osób używających dożylnie substancji niedozwolonych, co stanowi istotną kategorię kosztów w ocenianym problemie zdrowotnym. Dożylna droga podania substancji przez osoby uzależnione wiąże się ze zwiększonym ryzykiem chorób zakaźnych, a redukcja tego ryzyka jest jednym z celów terapii substytucyjnej. Przy przyjętych założeniach o dodatkowych efektach zdrowotnych leku Suboxone (mniejszy odsetek pacjentów stosujących niedozwolone substancje w trakcie leczenia preparatem Suboxone i większa retencja w leczeniu w warunkach ambulatoryjnych) jest to podejście konserwatywne.
- Uwzględniono dane kliniczne dla buprenorfiny niezależnie od jej postaci (tj. niezależnie od tego, czy była podawana w produkcie łączonym z naloksonem czy bez naloksonu), powołując się na brak wpływu naloksonu przy podaniu doustnym, jednakże należy zaznaczyć, że nie jest to ta sama interwencja.

- Wejściowy wiek pacjentów w modelu wynosi 27 lat (zakres 17-57 lat), podczas gdy wnioskowane jest objęcie refundacją leku w populacji od 15 roku życia.
- Horyzont czasowy przyjęty przez wnioskodawcę, który technicznie trwa do ukończenia przez pacjenta 131 lat wydaje się być nieadekwatny do omawianego problemu zdrowotnego.

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

W analizie klinicznej nie odnaleziono badań randomizowanych wykazujących wyższość wnioskowanej technologii nad technologiami dotychczas refundowanymi w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów w pierwszorzędnym punkcie końcowym przy przyjęciu hipotezy superiority. Tym samym należy uznać, że zachodzą wyżej wymienione okoliczności, o których mowa w art. 13 Ustawy o refundacji. Należy przy tym zwrócić uwagę na wysoką niejednorodność wyników badań w analizie klinicznej, spośród których w części wykazywano różnice na korzyść wnioskowanej technologii, w części różnice na jej niekorzyść, zaś w pozostałych brak różnic w poszczególnych punktach końcowych. W związku z tym trudno jest wnioskować jednoznacznie na temat różnic w skuteczności między lekiem Suboxone a uwzględnionymi komparatorami.

W związku z powyższym oszacowano urzędową cenę zbytu dla wnioskowanego produktu leczniczego zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji przy następujących założeniach:

- Koszt komparatora wyznaczono na podstawie produktu leczniczego o najniższym koszcie za DDD
- Do oszacowania wykorzystano jedynie koszt leków
- Podstawę limitu będzie stanowić Suboxone, buprenorphine + naloxone, tabl. podjęzykowe; 8+2 mg; 7 tabl

Przy założeniach wymienionych powyżej urzędowa cena zbytu wynosi:

- 9,51 PLN – Suboxone, buprenorphine + naloxone, tabl. podjęzykowe; 2+0,5 mg; 7 tabl.;
- 34,34 PLN – Suboxone, buprenorphine + naloxone, tabl. podjęzykowe; 8+2 mg; 7 tabl.;

**Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego**

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

*Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.*

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Ocenę wpływu na budżet płatnika objęcia refundacją terapii BUP/NAL we wnioskowanym wskazaniu wnioskodawca przedstawił w 6-letnim horyzoncie czasowym (okres 01.01.2015 r. do 31.12.2020 r.). Oceny dokonano z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy populacja docelowa wyniesie od 253 w 2015 do 690 pacjentów w 2020 r. W wyliczeniach uwzględniono:

- koszty realizacji programu NFZ leczenia substytucyjnego,
- koszty związane z leczeniem substytucyjnym w warunkach ambulatoryjnych,
- koszty związane z opieką.

Oszacowania zgodne z założeniami wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją leku Suboxone we wnioskowanym wskazaniu spowoduje zmniejszenie wydatków z perspektywy NFZ od ok. 0,4 mln PLN w 2015 r. do ok 1,2 mln PLN w 2020 r.

#### Ograniczenia

Podstawowym warunkiem przeprowadzenia wiarygodnych oszacowań wpływu na budżet jest wyliczenie wielkości populacji jak najbliższej rzeczywistości. W przypadku analizy przedstawionej przez wnioskodawcę, kalkulacja liczby pacjentów objętych proponowanym leczeniem uwzględniła jedynie przejście części pacjentów leczonych obecnie metadonem, nie uwzględniono natomiast dodatkowego napływu pacjentów, którzy na chwilę obecną nie są leczeni substytucyjnie – na co wskazują eksperci kliniczni. Grupę tę stanowią pacjenci, którym nie odpowiada forma leczenia metadonem, natomiast skłonni byłiby przyjmować tabletki bez codziennej wizyty w poradni. Istotny jest również fakt, że w chwili obecnej z leczenia substytucyjnego korzysta ok. 10% uzależnionych. Zmiana kategorii dostępności refundacyjnej na tę, która zwiększa dostęp do leczenia wpłynąć może nie tylko na przejście populacji pacjentów leczonych metadonem, ale także może wpłynąć na rozpoczęcie leczenia przez część pacjentów, którzy nie podejmują terapii substytucyjnej (z pozostałych 90% nieleczonych dotychczas osób).

Zgodnie z aktualnie obowiązującymi przepisami prawa dotyczącymi leczenia substytucyjnego, może być prowadzone jedynie przez podmiot leczniczy. Art. 4 ust.1 ustawy z dnia 15 kwietnia 2011 r. o działalności leczniczej (Dz. z 2015, poz. 618 z późn. zm.) nie wymienia apteki ogólnodostępnej jako podmiotu leczniczego. Tym samym lek Suboxone będący środkiem substytucyjnym nie może być wydawany bezpośrednio pacjentowi przez aptekę. Dlatego też, wskazana przez wnioskodawcę kategoria dostępności refundacyjnej, bez odpowiednich zmian w aktach prawnych, nie mogłaby zostać realizowana.

Wydaje się, że taka forma dystrybucji spowodowałaby wzrost dostępności leczenia substytucyjnego dla pacjentów, gdyż aktualnie programy te nie funkcjonują w dwóch województwach (podkarpackim i podlaskim), natomiast w pozostałych województwach programy takie funkcjonują (jest ich 24), ale ulokowane są najczęściej w dużych miastach. Należy mieć na uwadze, że zgodnie z obowiązującymi przepisami przez co najmniej pół roku pacjent powinien zgłaszać się po środek substytucyjny codziennie, wobec czego skorzystanie z leczenia jest utrudnione dla osób mieszkających w odległości kilkudziesięciu kilometrów od miejsca lokalizacji programu. Niewątpliwie koncentracja pacjentów z dużego terenu w jednym ośrodku może powodować kolejki, z drugiej strony powstawanie nowych programów substytucyjnych jest ograniczone możliwością ich sfinansowania. Wzrost nakładów w tym zakresie może być niewystarczający, zgodnie z informacjami przekazanymi przez Krajowe Biuro Przeciwdziałania Narkomanii (KBPN) „w 2014 r. zwiększono środki przeznaczone na finansowanie

świadczeń w ramach programów leczenia substytucyjnego o 2,08% w stosunku do 2013 r.”, jednak część oddziałów wojewódzkich NFZ zmniejszyła nakłady na tę formę leczenia w stosunku do poprzedniego okresu sprawozdawczego (kujawsko-pomorski, małopolski, opolski, wielkopolski, śląski, zachodniopomorski i łódzki). Dodatkowo, powstawanie nowych ośrodków prowadzących leczenie substytucyjne jest procesem długotrwałym. W opinii KBPN „Przykłady powstawania niektórych programów leczenia substytucyjnego wskazują, że z powodu braku finansowania z NFZ proces ten trwa 2-3 lata od momentu spełnienia przez świadczeniodawcę wszystkich stawianych przez przepisy warunków do chwili pozyskania kontraktu z NFZ.”

Odrębną kwestią jest realizacja celu leczenia substytucyjnego, jakim jest reintegracja i readaptacja społeczna pacjentów uzależnionych. Dowiedziono, że im łatwiejszy dostęp do tej formy terapii (co przejawia się m.in. możliwością otrzymywania środków substytucyjnych na receptę lub przyjmowania go w aptecce blisko miejsca zamieszkania), bardziej przyjazne warunki podejmowania terapii i bardziej zróżnicowana oferta, tym większy odsetek pacjentów trafia do terapii substytucyjnej. Tymczasem funkcjonujące w Polsce programy nie realizują tego celu, na co wskazują dane z Europejskiego Raportu Narkotykowego za rok 2014. Zgodnie z tym raportem Łotwa, Słowacja i Polska to kraje Unii Europejskiej o najniższym odsetku osób uzależnionych od opioidów objętych leczeniem substytucyjnym.

Należy wyważyć, czy zmiana dystrybucji wpłynie negatywnie na skalę nadużyć/wyłudzeń leków narkotykowych. Dane Departamentu Kontroli NFZ wskazują, że „najczęstszym przypadkiem wyłudzenia syntetycznych leków opioidowych jest sfałszowana recepta, ewentualnie posługiwanie się przez osobą wyłudającą sfałszowanym zaświadczeniem z poradni bólu”, jednakże nie przedstawiono wartości refundacji dla tego rodzaju leków.

Wobec powyższego warto zastanowić się nad reorganizacją świadczeń dla osób uzależnionych. Otwartym pytaniem pozostaje, czy powinna ona polegać na zmianie dystrybucji leczenia, zwiększeniu liczby świadczeniodawców, zmianach prawnych, czy na zmianie jeszcze innych aspektów.

### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

W analizie wpływu na budżet wnioskodawca wykazał oszczędności dla płatnika publicznego w przypadku objęcia refundacją wnioskowanej technologii medycznej, w związku z czym nie było konieczności przedstawienia analizy racjonalizacyjnej.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

W wyniku wyszukiwania rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia substytucyjnego uzależnienia od narkotyków opioidowych odnaleziono 12 publikacji, w tym:

- 2 wytyczne międzynarodowe: World Federation of Societies of Biological Psychiatry - WFSBP 2011, World Health Organization - WHO 2009;
- 5 wytycznych europejskich: Swiss Society of Addiction Medicine - SSAM 2012, British Association for Psychopharmacology - BAP 2011, Royal College of General Practitioner - RCGP 2011, National Board of Health (Dania) 2008, Department of Health (England) 2007;

- 3 wytyczne północnoamerykańskie: Center for Substance Abuse Treatment - CSAT 2012, Centre for Addiction and Mental Health - CAMH 2012, American Psychiatric Association - APA 2006;
- 2 wytyczne z obszaru Australii i Oceanii: Government of Australia 2014, Ministry of Health (New Zealand) 2014.

Dziewięć rekomendacji zaleca stosowanie produktu łączonego buprenorfiny z naloksonem. Większość z nich jako leki pierwszego wyboru uwzględnia metadon, buprenorfinę lub produkt łączony, a wybór spośród nich powinien uwzględniać cele i warunki leczenia oraz indywidualne potrzeby pacjenta.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono 6 rekomendacji dotyczących finansowania leku Suboxone w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee - PBAC 2005, Haute Autorite de Sante - HAS 2008, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH 2008, Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee - PTAC 2008, Scottish Medicines Consortium - SMC 2007, All Wales Medicines Strategy Group - AWMSG 2008).

Dwie rekomendacje, wydane przez PBAC i HAS, były pozytywne, natomiast pozostałe cztery posiadały ograniczenia odnośnie populacji. Suboxone jest rekomendowany tylko u pacjentów z przeciwwskazaniami dla stosowania metadonu. Jedna rekomendacja (AWMSG) zaleca stosowanie Suboxone w sytuacjach, w których stosowanie produktu łączonego przyniesie wyraźne korzyści w porównaniu do samej buprenorfiny. Przyczyną wydania rekomendacji z ograniczeniami były wątpliwości co do efektywności kosztowej leku w porównaniu do metadonu.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, lek Suboxone jest finansowany w 17 krajach UE i EFTA (na 31 dla których informacje przekazano). Lek w większości krajów jest finansowany ze 100% refundacją, a w żadnym kraju nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Rozpatrywany lek jest finansowany w 4 krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita* (Chorwacja, Grecja, Portugalia, Węgry).

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 10.03.2015 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.194.(5).2015/MKR, PLR.4600.194.(6).2015/MKR), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego: Suboxone, buprenorphine + naloxone, tabl. podjęzykowe; 2+0,5 mg; 7 tabl.; kod EAN 5909990043088, Suboxone, buprenorphine + naloxone, tabl. podjęzykowe; 8+2 mg; 7 tabl.; kod EAN 5909990043101, we wskazaniu: leczenie substytucyjne uzależnienia od narkotyków opioidowych, w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego przeznaczone dla dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 15 lat, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 102/2015 z dnia 13 lipca 2015 roku w sprawie oceny leku Suboxone (buprenorphine + naloxone), EAN: 5909990043088, we wskazaniu: leczenie substytucyjne uzależnienia od narkotyków opioidowych oraz Stanowiska Rady Przejrzystości nr 103/2015 z dnia 13 lipca 2015 roku w sprawie oceny leku Suboxone (buprenorphine + naloxone), EAN: 5909990043101, we wskazaniu: leczenie substytucyjne uzależnienia od narkotyków opioidowych.

## Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 102/2015 z dnia 13 lipca 2015 roku w sprawie oceny leku Suboxone (buprenorphine + naloxone), EAN: 5909990043088, we wskazaniu: leczenie substytucyjne uzależnienia od narkotyków opioidowych
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 103/2015 z dnia 13 lipca 2015 roku w sprawie oceny leku Suboxone (buprenorphine + naloxone), EAN: 5909990043101, we wskazaniu: leczenie substytucyjne uzależnienia od narkotyków opioidowych
3. Raport nr AOTMiT-OT-4350-13/2015. Wniosek o objęcie refundacją leku Suboxone (buprenorfina+nalokson) we wskazaniu: Leczenie substytucyjne uzależnienia od narkotyków opioidowych. Analiza weryfikacyjna.
4. Europejskie Centrum Monitorowania Narkotyków i Narkomanii (EMCDDA), Europejski raport narkotykowy. Tendencje i osiągnięcia. 2014, Luksemburg: Urząd Publikacji Unii Europejskiej, ISBN: 978-92-9168-706-0
5. <http://www.emcdda.europa.eu/data/treatment-overviews/Poland> (data dostępu 10.07.2015 r.)