



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Suboxone (buprenorfina+nalokson)
we wskazaniu:
Leczenie substytucyjne uzależnienia
od narkotyków opioidowych
Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTMiT-OT-4350-13/2015

Data ukończenia: 3 lipca 2015

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Reckitt Benckiser Pharmaceuticals Limited).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Reckitt Benckiser Poland SA) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Reckitt Benckiser Pharmaceuticals Limited

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz skrótów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APA	Amerykańskie Towarzystwo Psychiatryczne (ang. <i>American Psychiatric Association</i>)
ASI	indeks nasilenia uzależnienia (z ang. <i>Addiction Severity Index</i>)
AWA	Analiza Weryfikacyjna Agencji
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
BAP	Brytyjskie Towarzystwo Psychofarmakologiczne (ang. <i>British Association for Psychopharmacology</i>)
bd	brak danych
BUP	buprenorfina
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CAMH	Centre for Addiction and Mental Health
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (z ang. <i>confidence interval</i>)
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
CSAT	<i>Center for Substance Abuse Treatment</i>
CUA	analiza kosztów-użyteczności (z ang. <i>cost-utility analysis</i>)
DSM-IV	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i> , wydanie czwarte
EMCDDA	Europejskie Centrum Monitorowania Narkotyków i Narkomanii (ang. <i>European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction</i>)
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HAS	<i>Haute Autorite de Sante</i>
HR	hazard względny (z ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
IS	istotne statystycznie
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>intention-to-treat</i>)
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LAAM	lewoacetylmotadol
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)
m-c	miesiąc
MedDRA	słownik terminologii medycznej (z ang. <i>medical dictionary for regulatory activities</i>)
MET	metadon
mg	miligramy
MZ	Ministerstwo Zdrowia
na	nie można oszacować (z ang. <i>not applicable</i>);
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIDA	<i>National Institute on Drug Abuse</i>
NRS	numeryczna skala natężenia bólu (z ang. <i>Numeric Rating Scale</i>)
NS	Nieistotne statystycznie
p.o.	podanie doustne leku (z łac. <i>per os</i>)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Scheme
PLC	placebo
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
QALY	liczba lat życia skorygowana o jakość (ang. <i>quality-adjusted life year</i>)
r.ż.	rok życia
RCGP	<i>Royal College of General Practitioner</i>
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>randomized controlled trial</i>)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	Rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji
Rozporządzenie ws. minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego,

Leczenie substytucyjne uzależnienia od narkotyków opioidowych

wymagań	wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)
RR	ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora (z ang. <i>relative risk, risk ratio</i>)
SD	Stabilizacja choroby (z ang. <i>stable disease</i>)
SE	błąd standardowy (z ang. <i>standard error</i>)
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SSAM	<i>Swiss Society of Addiction Medicine</i>
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz 345)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)
VAD	<i>Vereniging voor Alcohol - en andere Drugproblemen</i>
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WSFBP	Światowa Federacja Towarzystw Psychiatrii Biologicznej (ang. <i>World Federation of Societies of Biological Psychiatry</i>)
Wytyczne	„Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	11
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	11
2.4. Problem zdrowotny.....	11
2.4.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	12
2.4.2. Status rejestracyjny	12
2.4.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	13
3. Ocena analizy klinicznej	13
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	13
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	13
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	26
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	26
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	30
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	30
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	30
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	30
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	31
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	46
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	47
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	48
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	60
3.3.4. Wyniki analizy skuteczności praktycznej.....	66
3.3.5. Wyniki analizy bezpieczeństwa praktycznego	67
3.3.6. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	67
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	68
4. Ocena analizy ekonomicznej	69
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	69
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	73
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	79
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	80
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	81
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	81
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	82
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	83
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	87
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	88
5. Ocena analizy wpływu na budżet	90

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	90
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	93
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet	96
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	96
5.3.2. Obliczenia własne Agencji	102
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	103
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	103
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	103
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	104
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii	104
9.1. Rekomendacje kliniczne	104
9.2. Rekomendacje refundacyjne	104
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	105
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	106
11. Opinie ekspertów	108
12. Kluczowe informacje i wnioski	115
13. Uwarunkowania prawne	120
14. Źródła	122
Piśmiennictwo	122
15. Załączniki	124

Slough, Berkshire SL1 3UH

Wielka Brytania

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

Brak.

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

Buprenorfina:

- WARSZAWSKIE ZAKŁ. FARM. POLFA S.A. – Bunondol
- L.MOLTENI & C. DEI F.LII ALITTI SOCIETA DI ESERCIZIO S.P.A. – Bunorfin
- ACTAVIS GROUP PTC EHF – Buprenorphine Actavis
- ALKALOID-INT D O.O., SŁOWENIA – Buprenorphine Alkaloid
- RECKITT BANCKISER PHARMACEUTICAL LIMITED – Subutex

Metadon:

- L.MOLTENI & C. DEI F.LII ALITTI SOCIETA DI ESERCIZIO S.P.A. - Methadone hydrochloride Molteni
- INN-FARM D.O.O., SŁOWENIA – Misyo

2. Problem decyzyjny

Przedmiot i historia wniosku

Wniosek o objęcie refundacją 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*, zostały przekazane do Agencji dnia 10 marca 2015 r. pismem znak PLR.4600.194.(5)2015/MKR oraz PLR.4600.194.(6)2015/MKR, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji. Podstawą prawną był art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz 345).

Jako uzasadnienie wniosku przekazano m. in. komplet analiz farmakoekonomicznych:

- [REDACTED] Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) stosowany 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, Analiza problemu decyzyjnego, Kraków, sierpień-wrzesień 2014;
- [REDACTED] 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 oraz metadonu, Przegląd systematyczny badań, Kraków, wrzesień 2014;
- [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, Analiza ekonomiczna, Kraków, wrzesień 2014;
- [REDACTED], Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorcy decyzji o rozszerzeniu dostępu do stosowania produktu leczniczego Suboxone® (buprenorfina i nalokson) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od narkotyków opioidowych w warunkach polskich, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Kraków, wrzesień 2014;

Pismem z dnia 16 kwietnia 2015 r., znak AOTMiT-OT-4350-13/AIK/2015, Agencja przekazała Ministerstwu Zdrowia informację o niezgodności przedłożonych wraz z wnioskiem analiz względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. 2012 nr 69 poz. 388).

Pismem z dnia 16 kwietnia 2015 r., znak PLR.4600.194.(7).2015/MKR Ministerstwo Zdrowia zwróciło się do podmiotu odpowiedzialnego, firmy RB Pharmaceuticals Limited z prośbą o uzupełnienie stwierdzonych niezgodności.

Dnia 25 czerwca 2015 r. wpłynęło do Agencji pismo Ministerstwa Zdrowia, znak PLR.4600.194.(12).2015/MKR z dnia 24 czerwca 2015 r., przekazujące Agencji uzupełnienia wnioskodawcy wraz z kompletem uzupełnionych, nowych analiz farmakoekonomicznych:

- [REDACTED] Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) stosowany 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, Analiza problemu decyzyjnego, Kraków, maj 2015;
- [REDACTED] 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

Leczenie substytucyjne uzależnienia od narkotyków opioidowych

powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu, Przegląd systematyczny badań, Kraków, wrzesień 2014 (aktualizacja maj 2015 rok);

- [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, Analiza ekonomiczna, Kraków, wrzesień 2014 (aktualizacja przeprowadzona w maju/czerwcu 2015 roku);
- [REDACTED] Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorcy decyzji o rozszerzeniu dostępu do stosowania produktu leczniczego Suboxone® (buprenorfina i nalokson) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od narkotyków opioidowych w warunkach polskich, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Kraków, wrzesień 2014 (aktualizacja przeprowadzona w maju/czerwcu 2015 roku);

Wnioskodawca uwzględnił wszystkie wskazane przez Agencję braki względem wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz znajduje się w tabeli poniżej.

Tabela 1. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z komentarzem

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Nieaktualność danych dotyczących: a) wysokości progu opłacalności w Polsce w 2015 r b) danych kosztowych uwzględnionych w analizie ekonomicznej i wpływu na budżet	TAK	Brak uwag. Wnioskodawca zaktualizował wskazane dane.
Brak wskazania wszystkich opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria selekcji określonych dla przeglądu badań pierwotnych w zakresie populacji i interwencji.	TAK	Brak uwag. Wnioskodawca uzupełnił wskazane braki.
Brak charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu.	TAK	Brak uwag. Wnioskodawca uzupełnił wskazane braki.
Brak zestawienia wszystkich wyników AKL w formie tabelarycznej.	TAK	Brak uwag. Wnioskodawca uzupełnił wskazane braki.
Brak opisu założeń analizy ekonomicznej dotyczących: a) zmian prawnych związanych z wnioskiem refundacyjnym, b) przyjętej kategorii odpłatności; c) utworzenia nowej grupy limitowej.	TAK	Wnioskodawca uzupełnił analizę o poszerzony opis założeń oraz przedstawił dodatkowy dokument będący „propozycją odpowiednich zmian prawnych”. W zakresie aspektów refundacyjnych wnioskowanego leku przedstawiona została poszerzona dyskusja w APD oraz analizie ekonomicznej z wyszczególnieniem przyjętych założeń.
Brak wyników analizy ekonomicznej dla populacji wskazanej we wniosku.	TAK	Wnioskodawca uzupełnił opis analizy ekonomicznej o aspekt populacji poniżej 18 r.ż.
Brak zestawienia kosztów względem wszystkich refundowanych w danym wskazaniu opcjonalnych technologii medycznych	TAK	Wnioskodawca przedstawił odpowiednie dokumenty potwierdzające wyrejestrowanie na terenie RP preparatu buprenorfiny - Subutex. Dodatkowo, wnioskodawca przedstawił zestawienie kosztów i efektów zdrowotnych porównania leku Suboxone z buprenorfiną w preparacie Bonondol.
Brak oszacowania rocznej populacji pacjentów, w której wnioskowana technologia będzie stosowana, tj. w wieku powyżej 15 lat	TAK	Brak uwag. Wnioskodawca uzupełnił wskazane braki.
Brak wyszczególnienia założeń dotyczących: a) Przyjętej kategorii odpłatności; b) Utworzenia nowej grupy limitowej c) Stabilizacji w rynku	TAK	Brak uwag. Wnioskodawca uzupełnił wskazane braki.
Brak szczegółowych danych bibliograficznych umożliwiających identyfikację wykorzystanych danych.	TAK	Brak uwag. Wnioskodawca uzupełnił wskazane braki.

W dniu 2 lipca 2015 r. wpłynęło do Agencji pismo MZ znak PLA.4600.255.2015.JOM przekazujące korespondencję z wnioskodawcą prowadzoną w 2013 r. w sprawie wnioskowanego leku, w której Departament Polityki Lekowej i Farmacji informuje, iż leczenie substytucyjne produktem leczniczym Suboxone (*buprenorfina, nalokson*) winno być prowadzone na zasadach określonych w wydanym na podstawie ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie leczenia substytucyjnego. Jednocześnie, w ww. piśmie przekazano informację, iż **Minister Zdrowia stoi na stanowisku, że ocena farmakoekonomiczna dla leku Suboxone nie może abstrahować od prawnych uwarunkowań dotyczących leczenia substytucyjnego w Polsce.**

W związku z powyższym, MZ zleciło Agencji przygotowanie dodatkowej analizy uwarunkowań prawnych dotyczących leczenia substytucyjnego w Polsce. Opracowanie to przedstawiono jako część niniejszej analizy weryfikacyjnej w rozdziale 13. Uwarunkowania prawne na stronie 120.

Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Suboxone nie stanowił jak dotąd przedmiotu oceny Agencji we wnioskowanym wskazaniu.

Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Żadna z technologii alternatywnych nie stanowiła jak dotąd przedmiotu oceny Agencji we wnioskowanym wskazaniu.

Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego i obraz kliniczny

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.

Regularnemu używaniu i uzależnieniu od opioidów towarzyszy wzrost tolerancji na substancję. Osoby uzależnione często przyjmują narkotyki dożylnie, co może wiązać się z zakażeniami wirusowymi i bakteryjnymi. Występuje też ryzyko zgonu wskutek przedawkowania. Zaprzestanie przyjmowania substancji uzależniającej prowadzi do wystąpienia głodu narkotyku (ang. *craving*), czyli stanu psychicznego, w którym dominują myśli przymusowe o przyjęciu danej substancji, uczucie dyskomfortu, napięcia wewnętrznego i zaburzenia koncentracji uwagi oraz do fizjologicznych objawów zespołu odstawiennego, takich jak zaburzenia snu, biegunka, wymioty, nudności, łzawienie, poty, bóle stawowo-mięśniowe, dreszcze, wzrost tętna i temperatury ciała. Przebieg zespołu odstawiennego zależy od okresu półtrwania przyjmowanej substancji, stanu psychicznego i somatycznego osoby uzależnionej oraz celu, dla którego przyjmowany był narkotyk.

Źródła: „Psychiatria Sedno. T.2” 2005, Steinbarth-Chmielewska 2008

Epidemiologia

Europejskie wskaźniki problemowego używania opioidów mieszczą się w zakresie 1 do 8 przypadków na 1000 osób w wieku 15-64 lata. Średni wskaźnik dla Unii Europejskiej i Norwegii to 4,2 przypadki na 1000 osób. W przypadku Polski mieści się on w zakresie 0,4-0,7 przypadków na 1000 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).

Źródło: EMCDDA <http://www.emcdda.europa.eu/countries/data-sheets/poland> (2009) [data dostępu: 28 kwietnia 2015 r.]; National report 2013 Reitox

Leczenie i cele leczenia

Dostępne opcje terapeutyczne różnią się pod względem celu leczenia. Leczenie zorientowane na abstynencję od wszystkich opioidów składa się z faz detoksykacji oraz zapobiegania nawrotom. Detoksykacja służy zaprzestaniu stosowania opioidów przy jak najmniejszych objawach zespołu abstynencyjnego. Stosuje się w tym celu środki farmakologiczne, takie jak długodziałający agoniści (metadon) lub częściowi agoniści (buprenorfina) receptorów opioidowych, antagoniści receptorów

Leczenie substytucyjne uzależnienia od narkotyków opioidowych

opiodowych czy agoniści receptorów alfa₂-adrenergicznych. Faza zapobiegania nawrotom przebiega w zamkniętym ośrodku przez okres kilku tygodni lub kilku miesięcy. W tej fazie bywa stosowany antagonist receptorów opioidowych naltroksone.

Alternatywną opcję stanowi substytucyjne leczenie podtrzymujące, nastawione na redukcję szkód i ograniczenie pozamedycznego przyjmowania opioidów. W tego typu terapii stosuje się długodziałające agonisty lub częściowe agonisty receptorów opioidowych w celu zapobiegania zespołowi abstynencyjnemu i głodowi narkotyku. Poza odstawieniem nielegalnych opioidów, substytucyjne leczenie podtrzymujące dąży m.in. do zmniejszenia umieralności, poprawy stanu somatycznego i psychicznego czy zmniejszenia ryzyka infekcji drogą krwionośną, poprawy jakości życia.

Każdy wariant farmakoterapii może być łączony z terapią psychologiczną i pomocą społeczną.

Źródła: Van den Brink i Haasen 2006, Habrat 2011

Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 2. Charakterystyka wnioskowanego/ych produktu/ów leczniczego/ych

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Suboxone, tabletki podjęzykowe, 2 mg/0,5 mg, 7 tabl., kod EAN: 5909990043088 Suboxone, tabletki podjęzykowe, 8 mg/2 mg, 7 tabl., kod EAN: 5909990043101
Substancja czynna	Buprenorfina+nalokson
Droga podania	Podanie podjęzykowe
Mechanizm działania	Buprenorfina jest częściowym agonistą receptora opioidowego μ i antagonistą receptora κ w mózgu. Jej działanie w leczeniu podtrzymującym uzależnienia od opioidów przypisuje się wolno odwracalnemu wiązaniu z receptorami μ . Działanie agonistyczne wykazuje efekty pułapowe. Ze względu na wysoki metabolizm pierwszego przejścia po podaniu doustnym stosuje się ją podjęzykowo. Nalokson jest antagonistą receptorów opioidowych μ 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.

Status rejestracyjny

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	centralna
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	26.09.2006
Wnioskowane wskazanie	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.
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Leczenie początkowe (wprowadzenie leku) Pierwszą dawkę leku należy przyjąć, gdy widoczne są obiektywne i wyraźne objawy abstynencyjne. Zalecana dawka początkowa u dorosłych i młodzieży powyżej 15 lat wynosi jedną do dwóch tabletek Suboxone 2 mg/0,5 mg. W pierwszym dniu, zależnie od indywidualnych potrzeb pacjenta, można podać dodatkowo jedną do dwóch tabletek Suboxone 2 mg/0,5 mg. Dostosowanie dawkowania i leczenie podtrzymujące Następnie dawkę należy dostosować w zależności stanu klinicznego i psychologicznego pacjenta etapami po 2-8 mg. Nie należy przekraczać dawki dobowej 24 mg. Po ustabilizowaniu można podawać dwukrotnie większą dawkę raz na dwa dni lub trzy razy w tygodniu w schemacie: dwa razy dwukrotność dobowej dawki i raz trzykrotność dobowej dawki.
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	Brak
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Leczenie substytucyjne uzależnienia od narkotyków opioidowych

	Ciężka niewydolność oddechowa Ciężka niewydolność wątroby Ostra choroba alkoholowa lub <i>delirium tremens</i> .
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

FDA w październiku 2002 roku zarejestrowała Suboxone w postaci tabletek podjęzykowych w leczeniu uzależnienia od narkotyków opioidowych wśród osób dorosłych. Obecnie obowiązuje rejestracja z sierpnia 2010 roku, która to zastąpiła postać leku Suboxone z tabletek na film podawany podjęzykowo (tabletki podjęzykowe nie są obecnie stosowane).

Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 4. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	Suboxone 2 mg/0,5 mg: Suboxone 8 mg/2 mg:
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny na receptę w aptece we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji
Poziom odpłatności	Ryczałt
Grupa limitowa	Nowa, odrębna grupa limitowa dla preparatu łączonego buprenorfina/nalokson
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Brak

3. Ocena analizy klinicznej

Alternatywne technologie medyczne

Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

W dniach 20-21 kwietnia 2015 roku Agencja przeprowadziła kontrolne wyszukiwanie aktualnych rekomendacji klinicznych dla wnioskowanego wskazania, tj. leczenia substytucyjnego uzależnienia od narkotyków opioidowych. Uwzględniono rekomendacje w języku polskim, angielskim, niemieckim i francuskim. Dodatkowo w przypadku rekomendacji europejskich uwzględniono tylko te, które zostały wydane od 2006 roku, kiedy to wnioskowana technologia została zarejestrowana w UE. Odnaleziono 12 aktualnych rekomendacji klinicznych w zakresie leczenia uzależnienia od narkotyków opioidowych:

- 2 wytyczne międzynarodowe: WSFBP 2011, WHO 2009;
- 5 wytycznych europejskich: SSAM 2012, BAP 2011, RCGP 2011, National Board of Health (Dania) 2008, Department of Health (England) 2007;
- 3 wytyczne północnoamerykańskie: CSAT 2012, CAMH 2012, APA 2006;
- 2 wytyczne z obszaru Australii i Oceanii: Government of Australia 2014, Ministry of Health (New Zealand) 2014.

Odstąpiono od przedstawienia 4 rekomendacji uwzględnionych przez wnioskodawcę w APD:

- Bundesärztekammer 2002 – ze względu na ograniczenie uwzględnianych rekomendacji do wydanych po 2006 roku;
- Helsedirektoratet 2010 – ze względu na język publikacji (norweski). Wnioskodawca załączył angielskie tłumaczenie rekomendacji, lecz ze względu na nieznaną jej pochodzenie, nie jest możliwa ocena jego wiarygodności;
- Vereniging voor Alcohol - en andere Drugproblemen (VAD) 2005 – ze względu na opublikowanie rekomendacji przed 2006 rokiem oraz język publikacji (holenderski);

- „Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych” 2011 – jako że rekomendacje te nie przedstawiają stanowiska żadnej organizacji.

Szczegółowe informacje znajdują się w analizie wnioskodawcy [str. 35-36 APD].

Spośród odnalezionych i opisanych rekomendacji 9 zaleca stosowanie terapii łączonej buprenorfina/nalokson (w ramach jednego preparatu) w leczeniu uzależnienia od narkotyków opioidowych (wnioskowane wskazanie).

Wg odnalezionych rekomendacji wybór leku powinien być dostosowany do indywidualnych potrzeb i preferencji pacjenta. Najczęściej jako leki pierwszego wyboru wskazywane są:

- metadon,
- buprenorfina w monoterapii,
- buprenorfina z naloksonem.

Jedna rekomendacja zaleca w I linii leczenia tylko buprenorfinę lub buprenorfinę z naloksonem. Buprenorfina w monoterapii jest preferowaną opcją u pacjentów nieletnich.

Trzy z odnalezionych rekomendacji nie uwzględniły wnioskowanego leku. Spośród nich jedna rekomenduje w I linii leczenia metadon, a dwie metadon i buprenorfinę.

Tabela 5. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów

Organizacja, rok kraj / region	Obszar i metodyka rekomendacji	Rekomendowane interwencje
Government of Australia 2014 <u>Źródła finansowania:</u> Brak informacji	Leczenie farmakologiczne uzależnienia od opioidów Przegląd literatury naukowej	<u>Rekomendacja wymienia wnioskowaną technologię</u> Wytyczne rekomendują stosowanie metadonu lub buprenorfiny z naloksonem w terapii substytucyjnej. Wybór leku powinien być dostosowany do indywidualnych potrzeb i preferencji pacjenta. Należy przy tym brać pod uwagę różnice między lekami w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> • łatwości rozpoczęcia i zakończenia leczenia; • efektów niepożądanych odczuwanych przez pacjenta; • interakcji z innymi lekami; • wpływu na funkcje poznawcze; • ryzyka przedawkowania; • różnic w procesie indukcji leczenia. Buprenorfina jest preferowaną opcją u pacjentów nieletnich. Duże dawki metadonu nie są zalecane u pacjentów w podeszłym wieku. Przyjmowanie leku odbywa się <u>pod nadzorem w przychodni lub w aptece</u> . Wydawanie leku do przyjmowania <u>w domu</u> jest możliwe i decyduje o nim lekarz przepisujący lek.
Ministry of Health (New Zealand) 2014 Nowa Zelandia <u>Źródła finansowania:</u> Brak informacji	Leczenie substytucyjne uzależnienia od opioidów Brak informacji o metodyce	<u>Rekomendacja wymienia wnioskowaną technologię</u> Rekomendowane w leczeniu substytucyjnym są: <ul style="list-style-type: none"> • metadon, • buprenorfina w monoterapii • buprenorfina + nalokson. Wybór leku powinien być dostosowany do indywidualnych potrzeb i preferencji pacjenta. Wytyczne odnoszą się w równym stopniu do pacjentów nieletnich, choć włączenie ich do leczenia powinno być poparte opinią specjalisty od uzależnień i/lub psychiatry dziecięcego. Metadon zalecany jest u kobiet w ciąży jako lek pierwszego wyboru. Natomiast jeśli pacjentka przed zjściem w ciążę była leczona buprenofiną z naloksonem, to lekiem pierwszego wyboru jest buprenofiną w monoterapii. Po dobraniu odpowiedniej dawki leku i osiągnięciu stabilizacji w specjalistycznym ośrodku terapii uzależnień, leczenie substytucyjne powinno być prowadzone <u>w ramach podstawowej opieki zdrowotnej</u> (przy asyście i nadzorze specjalistycznego ośrodka). Lekarze pierwszego kontaktu prowadzący terapię substytucyjną powinni przejść szkolenie w tym zakresie. Odpowiednio przeszkoleni powinni również być farmaceuci wydający leki substytucyjne.
BAP 2012 Wielka Brytania <u>Źródła finansowania:</u> Archimedes Pharma UK Ltd, Lundbeck, Pfizer, Reckitt Benckiser Pharmaceuticals, Schering	Leczenie farmakologiczne nadużywania i uzależnienia od substancji psychoaktywnych Konsensus ekspertów na podstawie przeglądu literatury	<u>Rekomendacja wymienia wnioskowaną technologię</u> W I linii leczenia substytucyjnego uzależnienia od opioidów rekomendowany jest metadon lub buprenorfina, w połączeniu z terapią psychospołeczną. W przypadku terapii buprenofiną, jeśli istnieje wysokie ryzyko wyprowadzania produktu na czarny rynek, wskazane jest stosowanie produktu łączonego z naloksonem (nie należy stosować tego schematu u kobiet w ciąży). W II linii leczenia rekomendowane jest zastosowanie dożylną diacetylmorfiny. Wytyczne nie określają wieku populacji, do której się odnoszą. Wskazują, iż mimo niewielkiej liczby dowodów w tym zakresie, u osób nieletnich farmakoterapia powinna zostać rozważona. Brak wskazań, w jakich warunkach leki w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów powinny być przepisywane lub wydawane.
Center for Substance Abuse Treatment 2012 Stany Zjednoczone <u>Źródła finansowania:</u> Brak informacji	Wspomagane lekami leczenie uzależnienia od opioidów w programach leczenia uzależnienia od opioidów Konsensus	<u>Rekomendacja wymienia wnioskowaną technologię</u> Farmakoterapia jest wskazana u pacjentów, których uzależnienie trwa co najmniej rok. Zalecane jest stosowanie: <ul style="list-style-type: none"> • metadon, • buprenorfina w monoterapii, • buprenorfina + nalokson, • naltrekson. Stosowanie L-alfa-acetylmotadolu (LAAM) jest rekomendowane tylko u pacjentów, u których lek ten był w przeszłości skuteczny, lub u pacjentów, u których poprzednie leczenie nie przyniosło oczekiwanych efektów. W przypadku buprenorfiny zalecane jest stosowanie jej bez naloksonu przez pierwsze 2 dni terapii u pacjentów zażywających długodziałające opioidy. W

Organizacja, rok kraj / region	Obszar i metodyka rekomendacji	Rekomendowane interwencje
	ekspertów	<p>pozostałych wypadkach rekomendowane jest stosowanie produktu łączonego buprenorfiny i naloksonu. Stosowanie buprenorfiny (bez wskazania, czy w monoterapii, czy w produkcie łączonym) jest zalecane u pacjentów nieletnich.</p> <p>Wytyczne dotyczą wyspecjalizowanych programów substytucyjnych, w których dawki przyjmowane są pod nadzorem (brak informacji, kto sprawuje nadzór). Dawki do samodzielnego przyjmowania w domu można wydawać pacjentom, którzy spełniają określone kryteria (m.in. stałe uczestnictwo w programie, stabilne środowisko w domu i relacje społeczne, brak niedawnej działalności przestępczej). Ilość leku, jaka może zostać wydana w tym celu, zależy od długości stażu pacjenta w programie. Maksymalna ilość po dwóch latach leczenia to miesięczny zapas.</p> <p>Leczenie w ramach ośrodka podstawowej opieki zdrowotnej (ang. <i>office-based</i>) również jest rekomendowane. Dotyczy to pacjentów, którzy uczestniczą w terapii co najmniej rok, wyniki ich testów toksykologicznych są negatywne, mają ustabilizowane życie społeczne i nie potrzebują opieki psychospołecznej.</p>
<p>CAMH 2012 Kanada <u>Źródła finansowania:</u> Centre for Addiction and Mental Health</p>	<p>Leczenie substytucyjne uzależnienia od opioidów z użyciem produktu łączonego buprenorfiny i naloksonu</p> <p>Przegląd systematyczny publikacji naukowych lub konsensus ekspertów w przypadku małej liczby dowodów</p>	<p><u>Rekomendacja wymienia wnioskowaną technologię</u> W terapii substytucyjnej rekomendowane jest leczenie buprenorfiną z naloksonem lub metadonem. Buprenorfina z naloksonem jest preferowana, gdy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • istnieją przeciwwskazania dla przyjmowania metadonu u danego pacjenta, • zażywanie metadonu powoduje silne działania niepożądane, • istnieje ryzyko toksyczności ze strony pełnego agonisty, • występują dobre czynniki prognostyczne (np. krótka historia nadużywania opioidów, osoby młode), • wcześniejsza stabilizacja z użyciem buprenorfiny z naloksonem była skuteczna, • pacjent preferuje buprenorfinę z naloksonem, • dostęp do metadonu jest w danym regionie utrudniony. <p>Metadon jest preferowany w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kobiet w ciąży; • w sytuacji, w której zespół odstawienny podczas indukcji jest szczególnie niebezpieczny (np. przy problemach sercowo-naczyniowych); • gdy wcześniejsze leczenie z użyciem buprenorfiny zakończyło się niepowodzeniem; • pacjentów z historią nadużywania buprenorfiny dożylnie; • wystąpienia działań niepożądanych po buprenorfinie lub jeśli pacjent jest uczulony na buprenorfinę, nalokson albo zawarte w leku substancje pomocnicze; • gdy u pacjenta występuje suchość w ustach uniemożliwiająca rozpuszczenie tabletek z buprenorfiną; • gdy wcześniejsza stabilizacja metadonem była skuteczna; • gdy pacjent preferuje metadon; • gdy sytuacja finansowa pacjenta nie pozwala na stabilną terapię buprenorfiną z naloksonem. <p>U osób nieletnich rekomendowane jest stosowanie buprenorfiny (brak jednoznacznej informacji, czy w monoterapii, czy z naloksonem). W przypadku zajścia w ciążę, kobiety leczone do tej pory buprenorfiną z naloksonem powinny przejść na monoterapię buprenorfiną.</p> <p>Wytyczne rekomendują przepisywanie buprenorfiny z naloksonem zarówno w specjalnych ośrodkach leczenia uzależnień, jak i przez lekarzy pierwszego kontaktu.</p>
<p>Swiss Society of Addiction Medicine 2012 Szwajcaria <u>Źródła finansowania:</u> Federalne Biuro Zdrowia Publicznego</p>	<p>Leczenie substytucyjne uzależnienia od opioidów</p> <p>Przegląd literatury naukowej</p>	<p><u>Rekomendacja nie dotyczy wnioskowanej technologii</u> Brak wytycznych co do produktu łączonego buprenorfiny i naloksonu, lecz korzyści ze stosowania takiego połączenia są podane w wątpliwość.</p> <p>W I linii leczenia uzależnienia od opioidów należy stosować metadon lub buprenorfinę. Buprenorfina jest rekomendowana u pacjentów z wydłużonym odcinkiem QT. U pacjentów z nietolerancją na metadon i buprenorfinę lub z przeciwwskazaniami dla ich stosowania możliwe jest zastosowanie morfiny o przedłużonym uwalnianiu. W razie niepowodzenia innych opcji terapeutycznych, możliwe jest zastosowanie diacetylomorfiny (heroiny). Brak ograniczeń wieku populacji, do jakiej odnosi się rekomendacja.</p>

Leczenie substytucyjne uzależnienia od narkotyków opioidowych

Organizacja, rok kraj / region	Obszar i metodyka rekomendacji	Rekomendowane interwencje
RCGP 2011 Wielka Brytania <u>Źródła finansowania:</u> Brak danych	Leczenie substytucyjne uzależnienia od opioidów w podstawowej opiece zdrowotnej Na podstawie aktualnej praktyki klinicznej oraz na podstawie rekomendacji ekspertów	<u>Rekomendacja wymienia wnioskowaną technologię</u> Zarówno metadon, jak i buprenorfina (w tym produkt łączony z naloksonem) są rekomendowane w terapii substytucyjnej uzależnienia od opioidów u osób dorosłych. Zalecany jest indywidualny wybór leku dla danego pacjenta z uwzględnieniem jego właściwości farmakologicznych. Leki substytucyjne nie powinny być przepisywane osobom poniżej 16 roku w podstawowej opiece zdrowotnej, chyba że zalecił tak specjalista. U pacjentów nieletnich I linię leczenia powinna stanowić detoksykacja buprenorfiną. Brak informacji o możliwej II linii leczenia.
WSFBP 2011 Międzynarodowe <u>Źródło finansowania:</u> Brak danych (deklaracja o braku finansowania przez podmioty komercyjne)	Leczenie farmakologiczne nadużywania i uzależnienia od opioidów Konsensus ekspertów na podstawie przeglądu systematycznego literatury	<u>Rekomendacja wymienia wnioskowaną technologię</u> W terapii podtrzymującej uzależnienia od opioidów u osób dorosłych rekomendowane jest stosowanie metadonu lub buprenorfiny (także produktu łączonego buprenorfiny i naloksonu) w I linii leczenia. U pacjentów opornych na leczenie, w II linii wskazane jest zastosowanie heroiny. Rekomendacja nie określa w jakich warunkach leki w leczeniu podtrzymującym powinny być wydawane pacjentom. Rekomendacja dotyczy osób dorosłych, natomiast nie określono, czy leczenie substytucyjne powinno być stosowane także u osób nieletnich.
WHO 2009 Międzynarodowe <u>Udział w finansowaniu:</u> Biuro Narodów Zjednoczonych ds. narkotyków i przestępczości, Wspólny Program Narodów Zjednoczonych Zwalczenia HIV i AIDS	Leczenie farmakologiczne (w połączeniu z terapią psychospołeczną) uzależnienia od opioidów Przegląd opracowań wtórnych, a w razie ich braku przegląd badań pierwotnych	<u>Rekomendacja nie dotyczy wnioskowanej technologii</u> Produkt łączony buprenorfiny z naloksonem nie został uwzględniony w wytycznych z powodu braku wystarczających dowodów z badań klinicznych dla jego oceny. W I linia leczenia: W terapii substytucyjnej uzależnienia od opioidów rekomendowane jest stosowanie metadonu. II linia leczenia: Buprenorfina jest zalecana w przypadku nieskuteczności metadonu lub złej tolerancji na leczenie metadonem. Dopuszczalna jest farmakoterapia agonistami receptorów opioidowych również u osób nieletnich (12-18 lat), choć krótkotrwała terapia może być w tej populacji wystarczająca, a u osób z krótką historią choroby i żyjących z rodziną odstawienie opioidów z pomocą naltreksonu lub bez niego może stanowić alternatywę terapii substytucyjnej. U kobiet w ciąży rekomendowany jest metadon. Farmakoterapia powinna być szeroko dostępna, np. w ramach podstawowej opieki zdrowotnej.
National Board of Health 2008 Dania <u>Źródła finansowania:</u> Brak informacji	Leczenie substytucyjne uzależnienia od opioidów Na podstawie udokumentowanej aktualnej praktyki medycznej oraz zaleceń grup ekspertów w tej dziedzinie	<u>Rekomendacja wymienia wnioskowaną technologię</u> Metadon, buprenorfina oraz buprenorfina z naloksonem są wskazane w terapii substytucyjnej uzależnienia od opioidów. Buprenorfina lub buprenofina z naloksonem powinny stanowić I linię leczenia. Jednocześnie wytyczne zalecają jak najszersze stosowanie produktu łączonego w miejsce monoterapii. Dla kobiet w ciąży rozpoczynających terapię lekiem pierwszego wyboru powinien być metadon. Jeśli były wcześniej poddawane terapii buprenorfiną, należy kontynuować podawanie dotychczasowego leku. Brak wskazanych ograniczeń wiekowych populacji, do której odnoszą się wytyczne, Na początku leczenia lek powinien być <u>wydawany codziennie pod nadzorem</u> (z wyjątkiem dni wolnych od pracy, kiedy należy wydać najmniejszą możliwą dawkę do domu). <u>Po ustabilizowaniu pacjenta dawki do domu mogą być wydawane najwyżej na tydzień.</u> Tylko lekarze mają prawo wydawania leku pacjentowi. Lekarz specjalista leczenia uzależnień może powierzyć prowadzenie terapii substytucyjnej lekarzowi pierwszego

Organizacja, rok kraj / region	Obszar i metodyka rekomendacji	Rekomendowane interwencje
<p>Department of Health (England) 2007 Wielka Brytania <u>Źródła finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p>Leczenie nadużywania i uzależnienia od opioidów</p> <p>Konsensus ekspertów na podstawie przeglądu literatury i doświadczenia klinicznego</p>	<p>kontakty.</p> <p><u>Rekomendacja nie dotyczy wnioskowanej technologii</u> Ze względu na krótką obecność produktu łączonego buprenorfiny z naloksonem na rynku brytyjskim, nie uwzględniono go w wytycznych.</p> <p>Zarówno metadon, jak i buprenorfina (w połączeniu z terapią psychospołeczną) są wskazane w terapii substytucyjnej uzależnień od opioidów zarówno w populacji dorosłych, jak i nieletnich. Przy wyborze leku należy kierować się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • natężeniem stosowania opioidów przez pacjenta, • względami bezpieczeństwa (prawdopodobieństwem wyprawiania substancji na czarny rynek i ryzykiem przedawkowania), • historią leczenia pacjenta oraz jego doświadczeniami z opioidami zarówno nielegalnymi, jak i przepisywanymi na receptę, • preferencjami pacjenta, • retencją i przestrzeganiem zaleceń terapeutycznych, • doświadczeniem lekarza. <p>Buprenorfina jest zalecana w przypadku uzależnienia od kodeiny. Takie same leki zalecane są także u pacjentów nieletnich w krótkotrwałej terapii podtrzymującej.</p>
<p>American Psychiatric Association 2006 Stany Zjednoczone <u>Źródła finansowania:</u> <u>Brak informacji</u> (zadeklarowano brak finansowania przez komercyjne podmioty)</p>	<p>Leczenie nadużywania i uzależnienia od substancji psychoaktywnych</p> <p>Przegląd literatury i opinie ekspertów</p>	<p><u>Rekomendacja wymienia wnioskowaną technologię</u></p> <p>W farmakologicznym leczeniu uzależnienia od opioidów trwającego dłużej niż rok zalecana jest terapia podtrzymująca metadonem lub buprenorfiną (także z naloksonem). Wymieniony jest także LAAM z zaznaczeniem, że został on wycofany ze sprzedaży. Stosowany może być też naltrekson, zwłaszcza wśród pacjentów silnie zmotywowanych do abstynencji. Leczenie farmakologiczne prowadzi się w połączeniu z interwencjami psychospołecznymi.</p> <p>Rekomendacje dotyczą dorosłej populacji, choć wskazują, że u osób nieletnich stosuje się podobne interwencje jak u dorosłych.</p> <p>Jedynymi lekami zaaprobowanymi przez FDA <u>do leczenia w ramach podstawowej opieki zdrowotnej są buprenorfina i buprenorfina z naloksonem</u>. W ramach ogólnych zaleceń dotyczących warunków leczenia wskazuje się, iż powinny one być możliwie najmniej restrykcyjne dla pacjentów.</p>

W poniższej tabeli przedstawiono opinie ekspertów klinicznych oraz stowarzyszeń pacjentów otrzymane przez Agencję w toku prac nad opracowaniem.

Tabela 6. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów

Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistości praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
<p>Leczenie substytucyjne uzależnienia od opioidów jest leczeniem biologicznym i specjalistycznym, dlatego trudno nazywać alternatywnymi rozpowszechnione w naszym kraju opcje nefarmakologiczne (uniwersalne metody psychospołeczne/psychoterapeutyczne zorientowane na całkowitą abstynencję). Niemniej jednak, pacjenci uzależnieni od opioidów bywają np. poprzez oddziaływania psychoterapeutyczne ze wsparciem farmakologicznym (<u>bloker receptorów opioidowych, naltrekson</u>) w systemie ambulatoryjnym. Liczba osób leczonych taką metodą nie jest mi znana, a obiegowa opinia wskazuje na raczej niską jej efektywność. Inną opcją jest zastosowanie średnio kilkudniowej detoksykacji szpitalnej/domowej a następnie kontynuacja opieki w systemie stacjonarnego ośrodka rehabilitacyjno-readaptacyjnego, pracującego metodą społeczności terapeutycznej, bez zastosowania leków. Pobyt w takiej placówce trwa dla większości programów od 12 do 24 miesięcy (według danych z 2011 roku na 77 ośrodków stacjonarnych, aż 41 stosowało programy dłuższe niż 12 miesięcy, w tym 21 ośrodków programy 24 miesięczne). Źródło: Raport Rzecznika Praw Osób Uzależnionych 2012/2013, Warszawa 2013. Według danych KBPN, w 2011 r. do <u>leczenia stacjonarnego</u> przyjęto 14 500 osób. W tej grupie ok. 10% stanowią osoby uzależnione od opioidów. Dane Stowarzyszenia Monar pokazują (merytoryczne sprawozdanie roczne z działalności tej organizacji dostępne na stronie www.monar.org), że terapię w ośrodkach kończy 15-20% osób przyjętych</p>	<p>Technologia medyczna, która w pewnej mierze ograniczonej mierze zostanie zastąpiona, to <u>leczenie substytucyjne prowadzone w oparciu o lek metadon</u>. Obecnie programy leczenia substytucyjnego stosują metadon wobec ok. 98% pacjentów (źródło KBPN 2014). Proponowana technologia powinna wpłynąć na zmianę struktury stosowanych leków, ale preparat jak pokazuje doświadczenie europejskie prawdopodobnie nie znajdzie zastosowania większego niż 20-30% pacjentów systemu. Większość pacjentów pozostanie przy metadonie a przedmiotowy lek większe zastosowanie znajdzie u pacjentów nowych. Preparat prawdopodobnie tylko w niewielkim stopniu może zmniejszyć liczbę osób korzystających z oferty ośrodków stacjonarnego, których celem jest uzyskanie całkowitej abstynencji. Liczba użytkowników opioidów w ośrodkach stacjonarnych rocznie, to ok. 1500 osób, ale grupa ta ciągle ulega zmniejszeniu (stanowią obecnie do 10% z</p>	<p>Najtańszą technologią medyczną jest obecnie leczenie substytucyjne prowadzone w oparciu o lek <u>metadon</u>. Obecnie uśredniony roczny koszt takiego leczenia jednej osoby to ok. 10 000 zł rocznie. Opieka nad jednym pacjentem w ośrodku stacjonarnym to koszt ok. 30 000 - 50 000 zł rocznie. Byłby to koszt porównywalny gdyby znacząca grupa pacjentów po zakończeniu programu utrzymywała w dłuższej perspektywie abstynencję (taki jest cel w praktyce większości programów stacjonarnych), ale cel ten osiąga prawdopodobnie znacznie mniej niż 10% pacjentów.</p>	<p>Metodą rekomendowaną w Polsce do leczenia w omawianym tu wskazaniu, uznaną za najskuteczniejszą jest <u>opiodowe leczenie substytucyjne</u> (Bisaga A. Wojnar M. Farmakologiczne leczenie uzależnień: Uzależnienie od narkotyków. Podręcznik dla terapeutów, KBPN 2012). W Europie najczęściej stosowanym lekiem substytucyjnym jest <u>metadon</u>, natomiast <u>buprenorfina</u> stosowana jest u 20% pacjentów (Europejski Raport Narkotykowy 2014, EMCDDA). W Polsce metadon stosowany jest u 98% pacjentów. Preparat buprenorfina + nalokson ma zastosowanie obecnie tylko u 2 % pacjentów, choć już w 2009 roku był przez wielu polskich specjalistów uważany za „lek przyszłości” (Karina Steibarth-Chmielewska, Substancje w praktyce leczenia osób uzależnionych od opiatów: Dobre praktyki w dziedzinie Redukcji Szkód, Helsińska Fundacja Praw Człowieka -2009). Trzy kraje skandynawskie Dania, Finlandia i Norwegia, wskazują ten preparat jako lek pierwszego wyboru, a lek ma zastosowania już w ponad 14 krajach europejskich. Buprenorfina z naloksonem i bez naloksonu, jest stosowana we Francji, Szwecji, Czechach i Chorwacji dla ponad 50% pacjentów leczonych substytucyjnie (EMCDDA 2011). Konferencja Europejskiego Stowarzyszenia Leczenia Uzależnienia od Opioidów (EUROPAD) w Barcelonie (2013) przedstawiła rekomendacje dla organizacji leczenia substytucyjnego, wśród których znajdujemy między innymi postulat zdecentralizowanego leczenia. Taka decentralizacja pozwoli na rozdzielanie osób uzależnionych, co ma ogromne znaczenie dla poprawy zdrowia oraz readaptacji społecznej. Dla celów decentralizacji leczenia w Polsce, proponowany preparat ze względu na swoją charakterystykę farmakologiczną (nalokson), jest opcją najlepszą i najbezpieczniejszą. Opinię taką podziela między innymi Stowarzyszenie Monar, najstarsza polska organizacja niosąca pomoc uzależnionym. W opublikowanym w październiku 2014 stanowisku Monar postuluje stworzenie „korzystniejszych warunków finansowych (refundacja leku) dla stosowania bardziej nowoczesnego leku substytucyjnego, jakim jest suboxone, który umożliwia ochronę przed dolegliwościami reakcji abstynencyjnej bez odurzenia, uniemożliwia "dobieranie" i nie powoduje organicznych problemów zdrowotnych" źródło: http://www.monar.org/czwtelnlia/aktualnosci/stowarzyszenie-</p>	<p>Jak w poprzednim punkcie.</p>

Leczenie substytucyjne uzależnienia od narkotyków opioidowych

Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
<p>do leczenia. Według mojej własnej obserwacji, w grupie osób kończących terapię najwyżej połowa osób utrzymuje abstynencję w perspektywie dłuższej niż 12 miesięcy</p> <p>Liczba pacjentów w rejestrze leczenia substytucyjnego KBPN w dniu 01.10.2014 to 2084 osób, a 3652 osoby korzystało z tego leczenia w ciągu roku. Z uwagi na różnorakie przeszkody w adaptacji leczenia substytucyjnego w Polsce - w tym wynikające z głębokiej demedykalizacji polskiego systemu pomocy, i związanego z tym przyjęcia bardzo restrykcyjnego i kosztownego jego modelu - leczenie substytucyjne jest dobrem rzadkim. Dopiero w 2011-12 uruchomiono pierwsze programy substytucyjne w woj. opolskim, pomorskim, warmińsko -mazurskim, do dzisiaj nie udostępnia świadczenia woj. podkarpackie i podlaskie, gdzie według danych KBPN/IPiN (2009) rozproszona populacja problemowych użytkowników opioidów liczy łącznie ok. 600 osób.</p>	<p>blisko 15 000 wszystkich pacjentów ośrodków stacjonarnych, źródło: KBPN 2014). Preparat może wpłynąć na spadek liczby zgłaszających się do leczenia stacjonarnego z powodu problemowego używania opioidów o 20-30%, co w ogólnej populacji zgłaszających się do tego leczenia stanowiłoby 2-3%.</p>		<p><u>monar-wobec-leczenia- substytucyjnego.</u> W wytycznych Europejskiego Centrum Zapobiegania i Kontroli Chorób (ECDC) oraz Europejskiego Centrum Monitorowania Narkotyków i Narkomanii (EMCDDA) przedstawionych 26 czerwca 2012 r. podczas konferencji w Warszawie (organizatorzy: KBPN, UNAIDS, Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego, EMCDDA, OSF), znajdujemy zalecenia dotyczące m.in. zapewnienia możliwości przepisywania substytutu na receptę i poszerzenie oferty stosowanych leków substytucyjnych. Polscy specjaliści również zwracają uwagę na potrzebę decentralizacji lecznictwa substytucyjnego, w tym na potrzebę zastosowanie rozwiązania „substytut na receptę” (Marek Beniowski. Leczenie metadonem w aptece: Zapewnienie opieki i leczenia zakażenia HIV osobom przyjmującym narkotyki - wnioski płynące z badań i praktyki. Wyd. polskie: Społeczny Komitet ds. AIDS i Open Society Institute - Public Health Program-2007). Zwracają też uwagę na potrzebę poszerzenia wachlarza stosowanych leków, w tym o uważany za lek przyszłości preparat buprenorfina+nalokson. Aktualnie preparat buprenorfina+nalokson najszerzej udostępniony jest w dwóch programach substytucyjnych, prowadzonym przez Stowarzyszenie Eleuteria przy ul. Dzielnej 7, w Warszawie, oraz przy ul. Podwale 7, w Warszawie. Obydwa programy stosują lek wobec ok. 20% swoich pacjentów. Leczenie substytucyjne zarówno prowadzone o leki metadon, buprenorfina czy buprenorfina + nalokson jest wskazywane jako metoda oparta na dowodach naukowych a nawet najszerzej zbadana w porównaniu z innymi metodami (Robert Swift i Lorenzo Leggio, Farmakoterapia wspomagająca w leczeniu uzależnienia od alkoholu i narkotyków: Terapia uzależnień. Metody oparte na dowodach naukowych. Red. Peter M. Miller. Wydawnictwa UW 2013). Wybór buprenorfiny z naloksonem zamiast metadonu w przypadku osób dążących do całkowitego odstawienia leków substytucyjnych, jest wskazywany jako właściwy przez wielu specjalistów, w tym wskazywany w podstawowych podręcznikach dla polskich terapeutów (William R. Miller, Alyssa A. Forchimes, Allen Zweben, Terapia Uzależnień, Podręcznik dla profesjonalistów, Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego - 2014).</p>	

Leczenie substytucyjne uzależnienia od narkotyków opioidowych

Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wskazanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wskazanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
<p>W Polsce istnieją następujące podobne technologie:</p> <ul style="list-style-type: none"> -leczenie substytucyjne <u>metadonem</u> (ok. 5-10%) -leczenie preparatami tylko <u>buprenorfiny</u> (<1%) (aktualnie nieco ponad 100 osób leczonych Suboxonem i pojedyncze osoby leczone buprenorfiną) -leczenie psychoterapeutyczno-rehabilitacyjne w ramach stacjonarnego leczenia uzależnień (<20% rocznie) -leczenie antagonistą receptora opioidowego – naltreksonem (prawdopodobnie <1%). <p>Terapia substytucyjna metadonem w Polsce stosowana jest głównie w ramach programów (posiadających zezwolenie władz wojewódzkich po pozytywnym zaopiniowaniu przez Dyrektora KBPN), ze względu na możliwość poważnych powikłań w przypadku niewłaściwego użycia (przedawkowanie, interakcje z alkoholem i niektórymi lekami, używanie dożylnie). Z tego względu w większości krajów rzadko stosowana jest poza ośrodkami leczenia uzależnień gdzie metadon przyjmuje się codziennie lub jest wydawany do domu w stosunkowo małych dawkach (na kilka dni). Są również przeciwwskazania do metadonu: np. wydłużenie QT, cukrzyca w przypadku preparatów metadonu rozcieńczanych syropem.</p> <p>Dominowanie w Polsce leczenie psychoterapeutyczno-rehabilitacyjne w terapii uzależnionych od opioidów jest powszechnie krytykowane ze względu na małą skuteczność, duże ryzyko nawrotów, zwiększoną możliwość przedawkowania w wyniku zmiany tolerancji, małą atrakcyjność dla pacjentów oraz znaczne koszty leczenia stacjonarnego.</p> <p>Leczenie <u>naltreksonem</u> jest w Polsce ograniczone głównie do leczenia niepublicznego i pacjentów, których stać na nierefundowane przewlekłe leczenie tym</p>	<p>Wprowadzenie Suboxonu do leczenia poza ośrodkami leczenia substytucyjnego („na receptę”) w pierwszym rzędzie powinno objąć osoby, które z różnych względów aktualnie pozostają poza leczeniem substytucyjnym. Liczbę tę trudno oszacować zarówno w pierwszym roku ew. refundowania, jak w dłuższym horyzoncie czasowym.</p> <p>Sullivan LE, Chawarski M, O'Connor PG, Schottenfeld RS, Fiellin DA: The practice of office based buprenorphine treatment of opioid dependence: is it associated with new patients entering into treatment? Drug and Alcohol dependence? 2005, 79: 113-116</p> <p><u>Cała ideologia wprowadzania Suboxonu do powszechniejszego użytku polega nie na zastąpieniu innych technologii, ale na umożliwieniu korzystania z tego typu terapii osobom, które z różnych względów nie mogły lub nie chciały korzystać z innych form leczenia.</u> Jednak niewykluczone, że wprowadzenie Suboxonu przepisywanego na receptę może zmniejszyć liczbę osób uzależnionych korzystających ze stacjonarnego leczenia rehabilitacyjnego</p>	<p>W Polsce brak szczegółowych porównawczych badań farmakoekonomicznych. Najtańszą technologią w leczeniu we wskazaniu leczenia uzależnienia od opioidów w ogóle wydaje się leczenie substytucyjne <u>metadonem</u>. Trzeba jednak zaznaczyć, że leczenie to dotyczy terapii prowadzonej wyłącznie w akredytowanych przez marszałków ośrodkach, natomiast leczenie Suboxonem przez inne podmioty lecznicze „na receptę” prawdopodobnie może być znacznie tańsze. Leczenie Suboxonem jest również adresowane do nieco innej grupy uzależnionych: osób o krótszym stażu narkomańskim, młodszych, silnie odczuwających wpływ metadonu na funkcje poznawcze, osób z ryzykiem wydłużenia odstępu Q-T i in.</p> <p>Maremmani I, Gerra G: Buprenorphine-based regimens and methadone for the medical management of opioid dependence: Selecting the appropriate drug for treatment. The American Journal on Addictions, 2010, 19: 557–568</p>	<p>Pojęcie skuteczności i „największej skuteczności” jest zależne od przyjętych parametrów, np. leczenie substytucyjne nie zakłada w ogóle całkowitej abstynencji, a celami są różne inne parametry mieszczące się w pojęciu redukcji szkód. M.in. w rozporządzeniu regulującym leczenie substytucyjne, celami są: 1) poprawa stanu somatycznego i psychicznego oraz reintegracja społeczna, 2) ograniczenie rozprzestrzeniania zakażeń, w tym w szczególności: HIV, HCV, HBV i gruźlicy. Cele te najskuteczniej osiąga się przy pomocy leczenia substytucyjnego (większością ze stosowanych w tym celu leków, w tym preparatem Suboxone).</p> <p>Wyniki skuteczności leczenia preparatami łączonymi: buprenorfiną i naloksonem oraz metadonem są zbliżone, choć zazwyczaj dotyczy to nieco innych grup pacjentów.</p> <p>Maremmani I, Gerra G: Buprenorphine-based regimens and methadone for the medical management of opioid dependence: Selecting the appropriate drug for treatment. The American Journal on Addictions, 2010, 19: 557–568</p>	<p>Pojęcie skuteczności i „największej skuteczności” jest zależne od przyjętych parametrów, Np. leczenie substytucyjne nie zakłada w ogóle całkowitej abstynencji, a celami są różne inne parametry mieszczące się w pojęciu redukcji szkód. M.in. w rozporządzeniu regulującym leczenie substytucyjne, celami są: 1) poprawa stanu somatycznego i psychicznego oraz reintegracja społeczna, 2) ograniczenie rozprzestrzeniania zakażeń, w tym w szczególności: HIV, HCV, HBV i gruźlicy. Cele te najskuteczniej osiąga się przy pomocy leczenia substytucyjnego (większością ze stosowanych w tym celu leków, w tym preparatem Suboxone).</p> <p>Wyniki skuteczności leczenia preparatami łączonymi: buprenorfiną i naloksonem oraz metadonem są zbliżone, choć zazwyczaj dotyczy to nieco innych grup pacjentów.</p> <p>Maremmani I, Gerra G: Buprenorphine-based regimens and methadone for the medical management of opioid dependence: Selecting the appropriate drug for treatment. The American Journal on Addictions, 2010, 19: 557–568</p>

Leczenie substytucyjne uzależnienia od narkotyków opioidowych

Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wskazanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wskazanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
<p>lekiem, Skuteczność leczenia jest mała i ograniczona głównie do pewnych grup pacjentów.</p> <p>Znaczna część uzależnionych od opioidów (szacowana przez jednego z członków komisji opioidów na ponad połowę) praktycznie pozostaje poza systemem leczenia.</p>	<p>nastawionego na utrzymywanie całkowitej abstynencji. Leczenie tam jest droższe i mniej efektywne. Można też oczekiwać zmniejszenia liczby osób korzystających z programów leczenia substytucyjnego, co byłoby zjawiskiem niekorzystnym.</p>			
<p>Poza <u>terapią substytucyjną</u> jedyną dostępną metodą leczenia jest kilkunastodniowa <u>detoksyfikacja</u> w szpitalu na oddziale toksykologicznym bądź detoksykacyjnym i późniejsza terapia w ośrodku stacjonarnym trwająca od 12 do 24 miesięcy. Skuteczność tej terapii jest kilkunasto procentowa. Nie jest to skuteczna forma terapii choć niewątpliwie powinna być dostępna. Jest droga i długa a z 20% osób kończących terapię nawet połowa wraca do nałogu. <u>Terapia substytucyjna</u> jest najskuteczniejszą i tanią formą leczenia, pozwala na opiekę nad pacjentem, jego szybki powrót do społeczeństwa, chroni też zdrowie publiczne dzięki dostępowi do grupy pacjentów którzy nie zgłosiliby się inaczej do punktów terapeutycznych. Ponad 85% pacjentów substytucyjnych zostaje na programach przez minimum rok i powstrzymuje się od brania narkotyków.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Wiele osób leczonych <u>metadonem</u> przeszło by na Suboxone jako preparat mniej ograniczający funkcje poznawcze, działający słabiej na sferę psychiczną. Wszystkie osoby przyjmujące w tej chwili Suboxone w ramach stacjonarnych programów substytucyjnych wymienia jako główną wadę potrzebę stawiania się w poradni minimum co 14 dni. Jest to zbyt duże ograniczenie ich wolności oraz generuje ogromne koszty dla służby zdrowia. Często przez ten wymóg pacjenci rezygnują z terapii. Wiele osób które teraz ze względu na pracę, szkołę lub rodzinę nie może uczestniczyć w programach substytucyjnych na pewno skorzysta z opcji Suboxonu na receptę. Oceniam że byłoby to ok. 10% wszystkich uzależnionych od opiatów. Może nawet więcej. <p style="text-align: right;">Kwestia</p>	<p>W tym momencie jest to terapia substytucyjna <u>metadonem</u>. Większość kosztów to koszty utrzymania infrastruktury służby zdrowia, niepotrzebne gdyby metadon był dostępny na receptę.</p>	<p>Najskuteczniejszą terapią stosowaną w Polsce jest terapia substytucyjna <u>metadonem</u>. Z danych wynika że w 2014 roku 3827 osób skorzystało z terapii metadonem w Polsce z tego 2238 osób utrzymało się na tych programach przez rok (czyli nie brało nielegalnych opiatów). Są to dane Krajowego Biura ds Przeciwdziałania Narkomanii.</p>	<p>Nie jest to moja dziedzina, nie jestem lekarzem. Nie są mi znane wytyczne kliniczne co do powyższego przypadku.</p>

Leczenie substytucyjne uzależnienia od narkotyków opioidowych

Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	<p>stygmatyzacji ze względu na uczęszczanie na program, konieczność ujawnienia się z uzależnieniem, codzienne dojazdy na program, dla wielu ludzi to zbyt wysoki koszt, wolą dalej używać nielegalnych opiatów i trzymać uzależnienie w tajemnicy przed społeczeństwem. Gdyby mogli pojeść do lekarza, raz na miesiąc i dostać receptę na lek który nie jest przecież niebezpieczny a może zastąpić nielegalne opiaty na pewno skorzystali by z niej.</p>			
Dr. n. med. Piotr Jabłoński Dyrektor Krajowego Biura ds. Przeciwdziałania Narkomanii				
<p>1.Leczenie substytucyjne w programach substytucyjnych, którym objętych jest ok. 2500 pacjentów tj. ok. 15 % uzależnionych od opioidów</p> <p>2.Leczenie wg paradygmatu abstynencyjnego w ośrodkach rehabilitacyjnych i placówkach ambulatoryjnych.</p> <p>Określenie liczby leczonych użytkowników opioidów w każdym z obu typów lecznictwa (ośrodki rehabilitacyjne i placówki ambulatoryjne) zostało przeprowadzone w roku 2014 przez CBOS na zlecenie Krajowego Biura do Spraw Przeciwdziałania Narkomanii (raport z badania dostępny w Krajowym Biurze do spraw Przeciwdziałania Narkomanii).</p> <p>W efekcie oszacowania określono liczbę leczonych stacjonarnie użytkowników opioidów na 4584 osób oraz leczonych ambulatoryjnie – na 7733 osób. Liczb tych nie można sumować, ponieważ często mogą to być ci sami pacjenci zgłaszający się do</p>	<p>Wprowadzenie wnioskowanej technologii medycznej może przyczynić się do częściowego spadku liczby osób objętych terapią substytucyjną w programach leczenia substytucyjnego prowadzonego w obecnie obowiązujących ramach prawno - organizacyjnych. Jest to nieodzowny element zwiększenia dostępności innego leku i ułatwienia procedury jego pozyskiwania. Jednakże wydaje się, że z nowej technologii skorzystają w pierwszym rządzie osoby nieobjęte do tej pory leczeniem substytucyjnym, głównie z powodu jego małej dostępności i konieczności spełnienia</p>	<p>Zgodnie z wycenieniem Krajowego Biura do Spraw Przeciwdziałania Narkomanii obecnie najtańszą technologią medyczną stosowaną w omawianym wskazaniu jest leczenie substytucyjne <u>metadonem</u> w programach leczenia substytucyjnego. Na tę chwilę roczny koszt terapii pacjenta metadonem wynosi ok. 11 243,00 zł przy założeniu, że średnia dawka metadonu dziennie wynosi 90 ml., pacjent zgłasza się po metadon do placówki przez pół roku codziennie, a w okresie kolejnych 6 miesięcy substytut wydawany jest mu do domu na okresy przewidziane w Rozporządzeniu MZ z dnia 01 marca 2013 r. w sprawie leczenia substytucyjnego.</p>	<p>Skuteczność leczenia substytucyjnego, jak i innych metod terapii uzależnień, jest możliwa do oszacowania jedynie wtedy, gdy określimy konkretne zmienne, które są przedmiotem naszego zainteresowania i cele, które chcemy osiągnąć. Odbiorcami leczenia substytucyjnego powinny być przede wszystkim osoby, dla których trudną do przebycia jest terapia oparta na paradygmacie abstynencyjnym. Pacjenci substytucyjni to często osoby, które są uzależnione od opioidów przez wiele lat, często nawet kilka dekad, nie posiadają podstawowych umiejętności funkcjonowania w społeczeństwie, często podejmowali nieudane próby leczenia w ośrodkach rehabilitacyjnych.</p> <p>Umieralność i zachorowalność osób używających dożylnie narkotyki opioidowe nie wynika tylko i wyłącznie z ogólnej charakterystyki samej substancji i jej toksyczności, ile z ryzyka transmisji drogą krwiopochodną wielu chorób towarzyszących iniekcyjnej drodze przyjmowania środków odurzających. Analiza skuteczności leczenia substytucyjnego powinna być oparta także o powyższą konstatację. Oceniając wpływ terapii substytucyjnej na poprawę stanu zdrowia jednostki oraz zdrowia publicznego należy brać pod uwagę kilka korzyści:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ niwelowanie ryzyka zakażenia wirusami HIV i HCV (Wirusowe zapalenie wątroby typu C), gruźlicą oraz chorobami przenoszonymi drogą płciową, 	<p>Leczenie substytucyjne jest rekomendowane jako podstawowa metoda leczenia uzależnienia od opioidów w oparciu o wiele opracowań m.in.</p> <p>WHO/UNODC/UNAIDS position paper "Substitution maintenance therapy in the management of opioid dependence and HIV/AIDS prevention", 2004.</p>

Leczenie substytucyjne uzależnienia od narkotyków opioidowych

Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
<p>obu typów placówek. Krajowe Biuro może dokonać oszacowania ogólnej liczby osób w lecznictwie i przesłać do AOTM do dnia 12 maja 2015 r.</p> <p>Niemniej jednak można przypuszczać, że ok. 60% osób uzależnionych od opioidów pozostaje poza lecznictwem.</p>	<p>wysokich wymogów w istniejących programach substytucyjnych (np. konieczności zgłaszania się po środek substytucyjny codziennie przez 6 miesięcy) oraz osoby leczone w ośrodkach rehabilitacji długoterminowej ukierunkowanej na osiągnięcie pełnej abstynencji od środków psychoaktywnych.</p>	<p>Wprowadzenie leczenia Suboxonem, według omawianych tutaj zasad, może w znaczący sposób obniżyć koszty leczenia.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ możliwość leczenia psychosomatycznych objawów uzależnienia, ➤ zmianę jakości funkcjonowania jednostki i podejmowania właściwych jej ról społecznych, ➤ zmniejszenie środków finansowych przeznaczanych na leczenie uzależnień oraz innych chorób towarzyszących, ➤ poprawę umiejętności psychospołecznych pacjenta. <p>Znaczna część pacjentów w pełni osiąga powyższe korzyści w trakcie właściwie prowadzonej terapii substytucyjnej. Jednym z podstawowych celów leczenia substytucyjnego jest zaprzestanie używania nielegalnych substancji psychoaktywnych, głównie heroiny. Ten cel jest osiągnięty przez ok. 65% pacjentów.</p> <p>Leczenie substytucyjne jest obecnie uznawane za najbardziej skuteczną formę terapii użytkowników opioidów. Jeśli chodzi o skuteczność terapii prowadzonej przy użyciu metadonu jak i Suboxonu to jest ona porównywalna.</p>	
<p><u>Psychoterapia uzależnień</u> (do ok. 20% uzależnionych)</p> <p>Leczenie substytucyjne <u>metadonem</u> (5 do 8% uzależnionych)</p> <p>Leczenie <u>naltreksonem</u> (ok. 1% uzależnionych)</p>	<p>Trudno jest wskazać technologię, którą zastąpi leczenie Suboxone gdyż obecnie terapia substytucyjna w Polsce jest znacznie ograniczona administracyjnie. Prawdopodobnie, finansowanie leczenia Suboxone ze środków publicznych spowoduje zmniejszenie liczby osób uzależnionych od opiatów, korzystających z najbardziej dostępnej formy leczenia czyli z psychoterapii połączonej z zachowaniem abstynencji.</p>	<p>Tańszą, ale mniej efektywną o ograniczoną administracyjnie terapią jest leczenie <u>metadonem</u>.</p>	<p>Leczenie substytucyjne zakłada odejście od modelu całkowitej abstynencji, na rzecz kontrolowanego przyjmowania leku substytucyjnego (Suboxone). Dlatego trudno jest mówić o skuteczności terapii. Raczej należy się skupić na redukcji szkód zdrowotnych i społecznych, które leczenie substytucyjne zapewnia. Wydaje się, że leczenie substytucyjne metadonem (ograniczone administracyjnie) jest podobnie skuteczne jak stosowanie Suboxone.</p>	<p>Leczenie substytucyjne jest metoda rekomendowana, także przez ekspertów polskich. W druku jest pozycja pt. Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych (Jarema M - red, wyd. ViaMedica, Gdańsk, 2015), które zawierają m.in. taką właśnie rekomendację.</p>

Obecnie w Polsce żaden lek nie jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu w ramach leków dostępnych na receptę w lecznictwie otwartym. Jednakże metadon oraz buprenorfina w terapii substytucyjnej są finansowane ze środków publicznych w ramach programów leczenia substytucyjnego regulowanych odrębnym rozporządzeniem Ministra Zdrowia. W poniższej tabeli przedstawiono produkty lecznicze znajdujące się w aktualnym obwieszczeniu MZ, które zostały wskazane przez ekspertów i w wytycznych klinicznych jako substancje stosowane w terapii substytucyjnej.

Tabela 8. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w ramach programów leczenia substytucyjnego

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)
Kategoria dostępności refundacyjnej:										
A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym										
Buprenorphinum	Bunondol, tabl. podjęzykowe, 0,2 mg	60 szt.	5909990351718	152.3, Opioidowe leki przeciwbólne - postaci do stosowania podjęzykowego	27,32	35,48	35,48	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	10,64
	Bunondol, tabl. podjęzykowe, 0,2 mg	60 szt.	5909990351718	152.3, Opioidowe leki przeciwbólne - postaci do stosowania podjęzykowego	27,32	35,48	35,48	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0,00
	Bunondol, tabl. podjęzykowe, 0,4 mg	30 szt.	5909990351817	152.3, Opioidowe leki przeciwbólne - postaci do stosowania podjęzykowego	27,32	35,48	35,48	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	10,64
	Bunondol, tabl. podjęzykowe, 0,4 mg	30 szt.	5909990351817	152.3, Opioidowe leki przeciwbólne - postaci do stosowania podjęzykowego	27,32	35,48	35,48	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0,00
Methadonum	Methadone Hydrochloride Molteni, Syrop, 1 mg/ml	20 ml (but.)	5909990718917	150.3, Opioidowe leki przeciwbólne - metadon	5,13	6,97	5,02	Nowotwory złośliwe	ryczałt	5,15
	Methadone Hydrochloride Molteni, Syrop, 1 mg/ml	10 ml (but.)	5909990719013	150.3, Opioidowe leki przeciwbólne - metadon	4,81	5,84	2,51	Nowotwory złośliwe	ryczałt	5,84
	Methadone Hydrochloride Molteni, Syrop, 1 mg/ml	100 ml	5909990792016	150.3, Opioidowe leki przeciwbólne - metadon	18,74	25,12	25,12	Nowotwory złośliwe	ryczałt	3,20

Ponadto, zgodnie z danymi przekazanymi przez KBPN za 2014 r. w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów Polsce stosowane są: metadon u 95% uzależnionych, Suboxone u 4%, buprenorfina u 1% oraz inne leki u mniej niż 1% uzależnionych.

Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

W przedstawionych analizach, wnioskodawca jako komparator do buprenorfiny stosowanej w skojarzeniu z naloksonem w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od narkotyków opioidowych wskazał metadon, buprenorfinę oraz placebo (PLC). Opis wybranego komparatora, kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór wraz z komentarzem Agencji przedstawiono poniżej.

Tabela 7. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Metadon, buprenorfina, placebo	<p>Uzasadnienie wnioskodawcy dot. wyboru komparatorów</p> <p>Metadon:</p> <ul style="list-style-type: none"> aktualna praktyka kliniczna – podstawowy środek substytucyjny stosowany w ramach programu leczenia substytucyjnego. <p>Buprenorfina</p> <ul style="list-style-type: none"> zalecane do stosowania u osób powyżej 15 roku, podobnie jak Suboxone, podobne przeciwwskazania do stosowania buprenorfiny w monoterapii jak i w połączeniu z naloksonem. <p>Metadon i buprenorfina:</p> <ul style="list-style-type: none"> zalecane zgodnie z polskimi i światowymi wytycznymi praktyki klinicznej, zarejestrowane w Polsce w analizowanym wskazaniu, zbliżone wskazanie rejestracyjne do technologii wnioskowanej, tj. leczenie substytucyjne uzależnienia od narkotyków opioidowych, w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego, podobny sposób podawania leków – droga doustna. <p>Wskazanie placebo jako komparatora dla technologii wnioskowanej, zostało podyktowane możliwością wykazania skuteczności klinicznej oraz dokonania oceny profilu bezpieczeństwa leku Suboxone.</p>	<p>Zgodnie z wytycznymi HTA, komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka (tj. sposób postępowania, który w praktyce medycznej mógłby zostać zastąpiony przez ocenianą interwencję). W analizowanym problemie decyzyjnym istniejącą oraz refundowaną praktyką kliniczną jest stosowanie metadonu oraz buprenorfiny w monoterapii. W związku z tym Agencja nie zgłasza uwag do wybranych komparatorów dla leku Suboxone.</p> <p>Ponadto wybór komparatorów został potwierdzony danymi KBPN oraz przez ankietowanych ekspertów. Eksperti wskazali, że najczęściej stosowanym lekiem substytucyjnym jest metadon oraz w mniejszym stopniu buprenorfina. Ponadto w opinii klinicystów pacjenci, którzy dotychczas pozostawali poza leczeniem substytucyjnym zostaną objęci leczeniem Suboxone.</p>

Opublikowane przeglądy systematyczne

Zal. 1. W wyniku wyszukiwania opracowań wtórnych wnioskodawca zidentyfikował 28 przeglądów dotyczących wnioskowanej technologii (22 opisane jako przeglądy systematyczne i 6 jako raporty HTA), spośród których Agencja zdecydowała o włączeniu do analizy 3 przeglądów systematycznych i 1 raportu HTA. Powody nieuwzględnienia pozostałych publikacji przedstawione są w niniejszej analizie w *Zal. 6*

Przyczyny wykluczenia badań klinicznych na stronie 125. Szczegółową charakterystykę tych opracowań można znaleźć na stronach 709-723 AKL wnioskodawcy.

Agencja nie odnalazła innych niż wskazane przez wnioskodawcę opracowań wtórnych spełniających kryteria włączenia.

Tabela 8. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające połączenie buprenorfiny z naloksonem w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów (z wykorzystaniem informacji z tabeli 444. w AKL wnioskodawcy).

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Badania wtórne			
<p>Thomas 2014</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Substance Abuse and Mental Health Services Administration</p>	<p>Cel: ocena efektywności leczenia podtrzymującego uzależnienia od opioidów z zastosowaniem buprenorfiny lub buprenorfiny z naloksonem</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Przeszukiwane bazy (limit czasowy): PubMed, PsycINFO, Applied Social Sciences, Index and Abstracts, Sociological Abstracts, Social Services Abstracts, Published International Literature on Traumatic Stress (1995-2012)</p>	<p>Populacja: dorosłe osoby uzależnione od opioidów</p> <p>Porównane interwencje: buprenorfina lub buprenorfina/nalokson vs metadon; buprenorfina lub buprenorfina/nalokson vs placebo; buprenorfina vs buprenorfina/nalokson vs heroina; farmakoterapia z interwencją psychospołeczną vs farmakoterapia bez interwencji psychospołecznej</p> <p>Punkty końcowe: nie podano.</p> <p>Metodyka badań: przeglądy systematyczne, metaanalizy, randomizowane badania kliniczne, badania obserwacyjne.</p>	<p>Włączone badania: 7 badań przeglądowych, 17 badań RCT (w tym 4 dotyczące wnioskowanej technologii), 2 badania obserwacyjne (w tym 1 dotyczące wnioskowanej technologii)</p> <p>Kluczowe wyniki: Buprenorfina z naloksonem jest mniej chętnie używana dożylnie niż sama buprenorfina i heroina. Około połowy pacjentów podejmujących leczenie używało nielegalnie buprenorfiny z naloksonem, z czego 74% w celu zmniejszenia użycia innych opioidów, 64% w celu zaprzestania ich używania, 64% ze względu na brak środków finansowych na podjęcie leczenia. Istotnie większy odsetek respondentów nieużywających narkotyków dożylnie stosował BUP/NAL w celach rekreacyjnych (69%) w porównaniu do stosujących narkotyki dożylnie (32%, p<0,01).</p> <p>Wnioski autorów: Wyniki przeglądu wskazują na skuteczność leczenia podtrzymującego uzależnienia od opioidów z zastosowaniem buprenorfiny w porównaniu z placebo w zakresie retencji i rezygnacji z pozamedycznego stosowania opioidów. W przypadku stosowania innych od opioidów substancji uzależniających wyniki są niejednoznaczne, aczkolwiek wskazują na pozytywny trend w kierunku redukcji ich stosowania. Uzupełnienie leczenia farmakologicznego interwencją psychospołeczną nie poprawiało wyników uzyskiwanych przez osoby leczone, przy czym zróżnicowanie rodzajów interwencji stosowanych w różnych badaniach nie pozwala na wyciągnięcie z tego pewnych wniosków. Wyniki porównania z metadonem wskazują na podobną skuteczność buprenorfiny w zakresie leczenia uzależnienia od opioidów z przewagą metadonu w części badań w zakresie retencji w leczeniu. Z drugiej strony profil bezpieczeństwa buprenorfiny jest nieco lepszy niż metadonu, a dodatkowo zaletą buprenorfiny jest jej stosowanie w ramach leczenia w ośrodkach podstawowej opieki zdrowotnej, podczas gdy leczenie metadonem stosowane jest zwykle w ramach specjalnych programów. Zarówno buprenorfina, jak i metadon mogą być stosowane przez ciężarne kobiety, zmniejszając ryzyko przyjmowania przez nie narkotyków.</p>
<p>Fareed 2010</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Brak</p>	<p>Cel: ocena efektywności klinicznej leków (innych niż metadon) w leczeniu głodu opiatowego</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Przeszukiwane bazy (limit czasowy): PubMed (1965 – wrzesień 2009) Journal Citation Reports (2009 rok)</p>	<p>Populacja: pacjenci uzależnieni od heroiny</p> <p>Porównywane interwencje: buprenorfina (monoterapia lub produkt łączony z naloksonem); rapamycyna; tetradotoksyna; implant buprenorfiny; naltrekson;</p>	<p>Włączone badania: 5 badań RCT (w tym 1 dotyczące wnioskowanej technologii), 7 badań non-RCT</p> <p>Kluczowe wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> 4 z 6 badań dotyczących buprenorfiny (w tym produktu łączonego z naloksonem) wskazują na jej skuteczność w redukcji głodu heroinowego. 2 badania wykazują nieskuteczność małych dawek buprenorfiny w redukcji głodu. <p>Wnioski autorów: Wyniki badań włączonych do przeglądu wskazują na skuteczność kliniczną buprenorfiny w leczeniu głodu opiatowego. Stosowanie buprenorfiny w dawce co najmniej 8 mg/dobę okazuje się skuteczne i praktyczne w długotrwałej terapii podtrzymującej, szczególnie w przypadku</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Badania wtórne			
		memantyna; haloperidol vs placebo Punkty końcowe: subiektywny i/lub obiektywny głód opiatowy Metodyka badań: Randomizowane i nierandomizowane oraz obserwacyjne badania kliniczne.	pacjentów, którzy nie mogą stosować metadonu.
Orman 2009 <u>Źródło finansowania:</u> Brak	Cel: ocena efektywności klinicznej połączenia buprenorfiny z naloksonem w postaci tabletki podjęzykowej w leczeniu uzależnienia od opioidów u dorosłych Synteza wyników: jakościowa Przeszukiwane bazy (limit czasowy): MEDLINE, EMBASE, AdisBase (1980 – 20 marca 2009)	Populacja: pacjenci uzależnieni od opioidów Porównane interwencje: buprenorfina/nalokson vs placebo (terapia podtrzymująca); buprenorfina/nalokson vs buprenorfina vs placebo (terapia podtrzymująca); buprenorfina/nalokson vs metadon (terapia podtrzymująca); buprenorfina/nalokson: różne schematy terapeutyczne; buprenorfina/nalokson vs klonidyna (detoksykacja); buprenorfina/nalokson: krótkotrwałe vs długotrwałe zmniejszanie dawki (detoksykacja) Punkty końcowe: nie podano Metodyka badań: randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne, badania obserwacyjne	Włączone badania: 14 badań RCT (13 dotyczyło wnioskowanej technologii) i 6 badań non-RCT Kluczowe wyniki: Buprenorfina/nalokson vs placebo: <ul style="list-style-type: none"> • Negatywne wyniki toksykologiczne na obecność opioidów: BUP/NAL: 17.8%, PLC: 5,8% (p<0,001); • Średnie natężenie głodu narkotykowego (skala 0-100): BUP/NAL: 29,8, PLC: 55,1 (p<0,05); • Retencja w leczeniu: BUP/NAL: 84%, PLC: 79% (p>0,05). Buprenorfina/nalokson vs metadon, brak IS różnic w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> • negatywnych wyników toksykologicznych na obecność opioidów w każdym tygodniu leczenia (brak danych liczbowych); • negatywnych wyników toksykologicznych na obecność opioidów uzyskanych przez 12 tygodni pod rząd: BUP/NAL 8/2 mg: 10%, BUP/NAL: 16/4 mg: 17% MET 45 mg: 12%, MET 90 mg: 16%; • retencji w leczeniu (średni czas w tygodniach): BUP/NAL 8/2 mg: 12,1, BUP/NAL: 16/4 mg: 13,2 MET 45 mg: 12,5, MET 90 mg: 12,3; • skutecznej indukcji leczenia: BUP/NAL 8/2 mg: 80,5%, BUP/NAL: 16/4 mg: 21% MET 45 mg: 82,7%, MET 90 mg: 82,9%; • stosowania leków zgodnie z zaleceniami lekarskimi (% dni): BUP/NAL 8/2 mg: 32, BUP/NAL: 16/4 mg: 31,5 MET 45 mg: 41,1, MET 90 mg: 37,2; • natężenia uzależnienia mierzonym skalą ASI. Tolerancja buprenorfiny z naloksonem: Przy okresie obserwacji 4 tygodnie, n=317: <ul style="list-style-type: none"> • Brak istotnych statystycznie różnic w zakresie odsetka pacjentów zgłaszających działania niepożądane między grupami BUP/NAL (78%), BUP (85%) i PLC (80%); • Najczęstsze zdarzenia niepożądane w grupie BUP/NAL: ból głowy, zespół abstynencyjny, ból, nudności, bezsenność, pocenie się. Przy okresie obserwacji 52 tygodnie, n=472: <ul style="list-style-type: none"> • Podwyższony poziom enzymów wątrobowych ALT i AST był najczęstszym

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Badania wtórne			
			<p>zgłaszanym ciężkim działaniem niepożądanym (u 10 pacjentów);</p> <ul style="list-style-type: none"> • Całkowita liczba ciężkich zdarzeń niepożądanych wyniosła 81. <p>Wnioski autorów:</p> <p>Połączenie buprenorfiny z naloksonem jest efektywnym klinicznie lekiem stosowanym w terapii podtrzymującej uzależnienia od opioidów, którego skuteczność jest większa od placebo i porównywalna do metadonu. Ponadto, połączenie buprenorfiny z naloksonem jest dobrze tolerowane przez pacjentów i wygodne w stosowaniu, ponieważ można je stosować rzadziej (kilka razy w tygodniu). Istnieją przesłanki sugerujące, że połączenie buprenorfiny z naloksonem może obniżyć czarnorynkową wartość leku i jego wartość rekreacyjną. Połączenie buprenorfiny z naloksonem stanowi nową, wartościową opcję terapeutyczną dla pacjentów uzależnionych od opioidów.</p>
Raport HTA			
<p>CADTH 2013 <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p>Cel: ocena efektywności leczenia uzależnienia od opioidów z zastosowaniem produktu łączonego buprenorfina/nalokson w porównaniu z metadonem</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Przeszukiwane bazy (limit czasowy): Ovid MEDLINE, Ovid Embase, PubMed, The Cochrane Library (2013, Issue 10), Centre for Reviews and Dissemination, strony agencji HTA , (1 stycznia 2003 - 15 października 2013)</p>	<p>Populacja: dorośli w każdym wieku uzależnieni od opioidów</p> <p>Porównane interwencje: Suboxone vs metadon</p> <p>Punkty końcowe: pozamedyczne używanie opioidów; retencja na leczeniu; redukcja szkód (autorzy nie doprecyzowali ocenianego punktu końcowego); jakość życia związana ze zdrowiem; bezpieczeństwo; efektywność kosztowa.</p> <p>Metodyka badań: raporty HTA, przeglądy systematyczne, metaanalizy, randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne, analizy ekonomiczne</p>	<p>Włączone badania: 4 badania RCT, 4 badania non-RCT (wszystkie dotyczyły wnioskowanej technologii)</p> <p>Kluczowe wyniki:</p> <p><i>Używanie opioidów:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 badania RCT wykazały brak różnic między BUP/NAL i MET. • 1 badanie non-RCT wykazało przewagę BUP/NAL względem MET. <p><i>Retencja na leczeniu:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 badania RCT i 1 badanie non-RCT wykazały brak różnic między BUP/NAL i MET. • 1 badanie RCT wykazało przewagę BUP/NAL względem MET. <p><i>Funkcjonowanie poznawcze pacjentów:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 badanie non-RCT wykazało przewagę BUP/NAL względem MET. <p><i>Bezpieczeństwo:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 badania RCT wykazały brak różnic między BUP/NAL i MET. • 1 badanie RCT wykazało przewagę MET względem BUP/NAL. <p>Wnioski autorów:</p> <p>Suboxone i metadon wykazują podobną skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo, jednak należy zachować ostrożność w interpretacji tych wyników ze względu na małe wielkości prób, krótki czas trwania badań i dużą utratę pacjentów z badań. Brakuje informacji na temat korzyści i ryzyka leku w szczególnych populacjach. Suboxone jest kosztowo-efektywny w porównaniu do metadonu i może stanowić dla niego alternatywę.</p>

Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

Strategia wyszukiwania

Przeprowadzono przegląd systematyczny baz danych. Wyszukiwanie zostało oparte o predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia i przeprowadzone niezależnie przez dwóch analityków. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu z udziałem osoby trzeciej.

Wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie w następujących bazach:

- MEDLINE (via PubMed),
- EMBASE,
- *the Cochrane Library*.

Dodatkowo w celu wyszukiwania badan wtórnych przeszukano bazy:

- *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*,
- *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*,
- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)*,
- *European Medicines Agency (EMA)*,
- *Health Canada*,

oraz rejestr badań klinicznych ClinicalTrials.gov.

Ostatnie wyszukanie wnioskodawca przeprowadził 16 sierpnia 2014 r.

W wyniku wyszukiwania badań klinicznych zidentyfikowano i uwzględniono w niniejszej analizie: 31 badań RCT oraz 4 nRCT, 52 badania o niższej wiarygodności (w tym badania obserwacyjne z grupą kontrolną lub bez), 31 badań z nieopublikowanymi wynikami, 15 publikacji włączonych do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa oraz 31 opracowań (badań) wtórnych. Dodatkowo, uwzględniono porównanie buprenorfiny z metadonem; w ramach tego porównania włączono: 2 przeglądy systematyczne oraz 20 badań nRCT z grupą kontrolną.

Agencja przeprowadziła kontrolne wyszukiwanie badań (data wyszukiwania: 2 kwietnia 2015 r.), w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo leku Suboxone (buprenorfina z naloksonem) we wnioskowanej populacji w bazach: Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library. Agencja nie zidentyfikowała błędów, które mogłyby wpłynąć na obniżenie czułości zastosowanej strategii. Wyszukiwanie publikacji zostało przeprowadzone prawidłowo, a wyniki wskazują na przestrzeganie przyjętych kryteriów włączenia/wykluczenia.

Nie odnaleziono innych niż przedstawione przez wnioskodawcę badań pierwotnych oraz wtórnych spełniających tak zdefiniowane kryteria włączenia do przeglądu.

W niniejszej analizie zdecydowano się przedstawić tylko część badań włączonych do analizy wnioskodawcy. Szczegółowe wyjaśnienie przedstawiono w rozdziale 3.3.1.3.

Kryteria włączenia/wykluczenia

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy dla przeprowadzonych porównań.

Tabela 9. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy dla Suboxone

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	dorośli i młodzież powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie substytucyjne (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych	-
Interwencja	stosowanie produktu leczniczego Suboxone (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w analizowanym wskazaniu	-
Komparatory	- placebo, - buprenorfina, - metadon	-

Leczenie substytucyjne uzależnienia od narkotyków opioidowych

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> - odsetek uczestników kontynuujących udział w programie terapii/badaniu (retencja), - odsetek uczestników, którzy uzyskali negatywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność metabolitów nielegalnych opioidów (oraz innych uzależniających narkotyków lub leków), - odsetek uczestników, którzy stosowali opioidy (oraz inne uzależniające substancje), - odsetek uczestników, którzy rozpoczęli leczenie (ukończenie fazy indukcji), - odsetek uczestników, którzy odczuwali chęć sięgnięcia po opioidy (głód narkotykowy), - ogólny stan zdrowia, zadowolenie uczestnika z zastosowanej terapii, stosowanie się do zaleceń lekarskich, - czas abstynencji od nielegalnych opioidów (oraz innych uzależniających substancji), - czas trwania leczenia, - czas stosowania opioidów (oraz innych uzależniających substancji), - odsetek uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu, - średni czas pozostawania w badaniu, - ryzyko nawrotu do uzależnienia, - jakość życia. <p>Oceniano także profil bezpieczeństwa (m.in. ryzyko wystąpienia: ciężkich, poważnych i poszczególnych działań niepożądanych związanych lub niezwiązanych z zastosowanym leczeniem, ryzyko rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia określonych działań niepożądanych).</p>	-
Typ badań	randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii oraz badania o niższej wiarygodności stosowania rozpatrywanych schematów leczenia.	-
Inne kryteria	-	-

Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Ze względu na dużą liczbę badań włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy, Agencja przeprowadziła ich dokładną weryfikację pod kątem zgodności i istotności w ocenianym problemie decyzyjnym. Ostatecznie do opracowania Agencji włączono 16 badań pierwotnych spełniających warunki kwalifikacji do analizy, tj. 12 badań RCT i 4 badania obserwacyjne.

Zal. 2. Przyczyny wykluczeń badań, które w opinii Agencji nie spełniały kryteriów włączenia do niniejszej analizy, zostały przedstawione w Zal. 6

Przyczyny wykluczenia badań klinicznych nas stronie 125.

Badania włączone do opracowania Agencji:

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

- 4 badania RCT porównujące preparat Suboxone w ramach różnych schematów terapeutycznych, zróżnicowanych ze względu na miejsce wydania leku w leczeniu substytucyjnym (np. pod nadzorem w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej lek bez nadzoru):
 - 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.
- 4 badania obserwacyjne z grupą kontrolną otrzymującą metadon:
 - ✓ McKeganey 2013,
 - ✓ Curcio 2010,
 - ✓ Degenhardt 2009,
 - ✓ Proctor 2014.

Dowody naukowe skuteczności klinicznej, przedstawione w analizie wnioskodawcy pochodzą z 12 badań RCT, a jako źródło dowodów skuteczności praktycznej wskazano 4 badania obserwacyjne.

W tabeli poniżej (*Tabela 10. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy*) przedstawiono charakterystyki i wykaz badań włączonych do AWA dotyczących technologii wnioskowanej wśród pacjentów uzależnionych od opioidów.

Ze względu na to, że wnioskodawca do analizy klinicznej włączył także badania wykraczające poza analizowany problem decyzyjny, Agencja uznała za niezasadne przedstawienie tych badań w AWA (Komentarz Agencji poniżej).

Szczegółowe informacje w zakresie badań klinicznych uwzględnionych przez wnioskodawcę znajdują się w AKL.

Komentarz Agencji

Badania uwzględnione w analizie weryfikacyjnej

Z punktu widzenia ocenianego problemu decyzyjnego uznano za niezasadne przytaczanie w ramach analizy weryfikacyjnej wszystkich badań włączonych przez wnioskodawcę w AKL, z których część w opinii Agencji znacznie odbiega od przyjętego celu analizy. W związku z tym, że część z nich nie wnosi kluczowych informacji do podjęcia decyzji o refundacji preparatu, a także w celu zachowania przejrzystości dokumentu, nie zostały one uwzględnione w AWA. Ponadto, wnioskodawca założył równą skuteczność buprenorfiny z naloksonem w produkcie Suboxone oraz samej buprenorfiny, a w konsekwencji wnioskowanie odnośnie skuteczności ocenianej terapii w zakresie twardych punktów końcowych na podstawie porównania wyników badań dla buprenorfiny z metadonem. W uzupełnieniach do wymagań minimalnych wnioskodawca podkreślił, że porównanie BUP vs MET jest jedynie uzupełnieniem porównania Suboxone z MET w zakresie podstawowych ocenianych w ramach analizy klinicznej punktów końcowych.

Mając na uwadze powyższe założenia oraz liczbę badań włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy (ponad 150 badań) w niniejszej analizie postanowiono przedstawić wyłącznie kluczowe badania kliniczne wnoszące istotne informacje, zgodnych z przyjętym celem analizy. W związku z tym, ograniczono prezentację wyników do badań randomizowanych porównujących preparat Suboxone z wybranymi komparatorami, tj.: placebo, buprenorfiną oraz metadonem, a także do badań, w których oceniano stosowanie interwencji wnioskowanej w zależności od rodzaju terapii (przyjmowanie leku pod nadzorem lub bez nadzoru). Badania typu: nierandomizowane, bez grup kontrolnych, w których oceniano wpływ zmiennej niezależnej (np. płeć, rasa) na wyniki pomiaru lub opisy przypadków nie zostały uwzględnione w AWA. Szczegółowe wyniki tych badań znajdują się w AKL wnioskodawcy.

Tabela 10. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Badania RCT dot. Suboxone				
BUP+NAL vs BUP BUP+NAL vs PLC				
Fudala 2003 <u>Źródło finansowania:</u> NIDA	Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne typu IIA, podwójnie zaślepienie, w układzie równoległym, hipoteza superiority*, skala Jadad 4/5 <u>Ośrodki:</u> 8 ośrodków w Stanach Zjednoczonych (faza podwójnie zamaskowana), 12 ośrodków w Stanach Zjednoczonych (faza otwarta)	Interwencja: Produkt łączony buprenorfina/nalokson: 16 mg/dobę + 4 mg/dobę Komparator -buprenorfina: 16 mg/dobę -placebo <u>Okres leczenia:</u> 4 tygodnie faza podwójnie zamaskowana, 48 tygodni faza otwarta. <u>Okres obserwacji:</u> 52 tygodnie. <u>Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania:</u> 27 [^] uczestników badania nie ukończyło fazy podwójnie zamaskowanej z powodu wcześniejszego przerwania badania (nieuwzględnieni w analizie). Z grupy uwzględnionej w analizie 53 nie ukończyło badania: (18%) [^] : o produkt łączony buprenorfina/nalokson n=16/98 (16,3%) [^] , o buprenorfina n=15/101 (14,9%) [^] , o placebo n=22/97 (22,7%) [^] .	Dorośli osoby (18-59 lat) uzależnione od opiatów. Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none">osoby spełniające kryteria DSM-IV uzależnienia od opiatów, które wyraziły zgodę na leczenie uzależnienia,wiek 18-59 lat,pisemna zgoda na udział w badaniu i spełnienie warunków protokołu badania klinicznego. Kryteria wykluczenia: <ul style="list-style-type: none">ciężarne lub karmiące kobiety,stan zdrowia niepozwalający na udział w badaniu,stężenie aminotransferazy alaninowej lub asparaginianowej przekraczające ponad 3-krotnie górną granicę normy,diagnoza psychiatryczna (oparta na kryteriach DSM-IV oś I) wskazująca na uzależnienie inne niż od opiatów, nikotyny lub kofeiny,stosowanie metadonu, octanu lewometadylu lub naltreksonu w ciągu 14 dni przed rejestracją do badania. Liczebność grup: <ul style="list-style-type: none">Zrandomizowani N=326; Populacja ITT (brak danych); Populacja PP N=296Grupa badana: produkt łączony buprenorfina/nalokson, N=98Grupa kontrolna: buprenorfina, N=101; placebo, N=97.	Pierwszorzędowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none">odsetek próbek moczu, w których nie wykryto śladów opiatów,odsetek uczestników badania, którzy zgłosili głód narkotykowy (opiatowy). Drugorzędowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none">ocena ogólnego stanu na podstawie skali wizualno-analogowej w okresie od rejestracji do badania oraz od ostatniej wizyty, dokonana przez uczestników badania i przez badaczy,odsetek próbek moczu, w których nie wykryto śladów innych substancji uzależniających (amfetaminy, barbituranów, benzodiazepin, kokainy, metadonu),odsetek uczestników badania kontynuujących terapię,profil bezpieczeństwa.
BUP+NAL vs BUP				
NCT00605033 <u>Źródło finansowania:</u> Reckitt Benckiser Pharmaceuticals, Inc.	Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne typu IIA, podwójnie zaślepienie, prospektywne, w układzie równoległym, podwójnie pozorowane, hipoteza badania: non-inferiority*, skala Jadad 4/5 <u>Ośrodki:</u> brak danych.	Interwencja: produkt łączony buprenorfina/nalokson od 4 mg/dobę + 1 mg/ dobę do 24 mg/dobę + 6 mg/dobę (raz dziennie przez 28 dni) Komparator: Buprenorfina od 4 mg/dobę – 24 mg/dobę (raz dziennie przez 28 dni). <u>Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania:</u> 16/242 (6,6%)	Uczestnicy badania w wieku co najmniej 15 lat uzależnieni od opioidów, wcześniej leczeni buprenorfiną. Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none">mężczyźni lub kobiety niebędące w ciąży ani niekarmiące,wiek co najmniej 15 lat,chęć uczestniczenia w badaniu i zgoda na wypełnianie warunków protokołu badania (pacjenta lub jego rodziców/legalnych opiekunów),spełnienie kryteriów DSM-IV-TR, dotyczących osób uzależnionych od opioidów,	Pierwszorzędowy punkt końcowy: <ul style="list-style-type: none">odsetek odpowiedzi na leczenie. Drugorzędowy punkt końcowy: <ul style="list-style-type: none">profil bezpieczeństwa.

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
		<p><u>Okres leczenia:</u> 7 dni faza podwójnie zamaskowana, 2-4 tygodnie faza otwarta.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 3-5 tygodni.</p>	<ul style="list-style-type: none"> •wcześniejsze leczenie podtrzymujące buprenorfiną w zakresie dawek wynoszących 4-24 mg/dobę przez co najmniej 1 miesiąc przed rejestracją do badania, •uczestnicy nie mogli stosować dożylnie opioidów częściej niż 4 razy w miesiącu przed rejestracją do badania (w oparciu o informacje od nich), •negatywny wynik testu toksykologicznego moczu przed randomizacją, •stosowanie środków antykoncepcyjnych, •negatywny wynik testu toksykologicznego moczu na obecność ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej beta u kobiet w wieku rozrodczym przed rejestracją do badania, •zgoda na udział w badaniu. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> •leczenie połączeniem buprenorfiny z naloksonem lub buprenorfiną, które według protokołu badania byłoby niezgodne z charakterystyką produktu leczniczego zatwierdzonej w poszczególnych krajach, •uczestnicy niechący lub niemogący wypełnić wymagań protokołu (np. skazanie na karę więzienia) lub są w sytuacji, która mogłaby wpłynąć na uczestnictwo w badaniu (w opinii badacza), •uczestniczenie w innym badaniu klinicznym, w którym leki są wydawane, •alergia lub nadwrażliwość na nalokson, •członek personelu lub znajomość lub pokrewieństwo z członkiem personelu, •ciążka, nieleczona choroba psychiatryczna według kryteriów DSM-IV-TR (np. skłonności samobójcze lub zabójcze, nieleczona schizofrenia), •niekontrolowane i znaczące spożycie benzodiazepin lub alkoholu wymagające detoksyfikacji, •zakażeni wirusem HIV z kliniczną postacią AIDS, •osoby leczone buprenorfiną odtwórczą (generyczną). <p>Liczebność grupy:</p> <ul style="list-style-type: none"> •Zrandomizowani N=242 •Grupa badana N=143 •Grupa kontrolna N=98 	
BUP+NAL vs MET				
Kamien 2008	Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne typ IIA, podwójnie	Interwencja: produkt łączony buprenorfina/nalokson +	Dorośli osoby (18 lat) uzależnione od opioidów.	Pierwszorzędowy punkt końcowy: •czas trwania abstynencji w ciągu 17

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p><u>Źródło finansowania:</u> NIDA</p>	<p>zaślepienie, w układzie równoległym, hipoteza non-inferiority*, skala Jadad 5/5</p> <p><u>Ośrodki:</u> 1 ośrodek w Stanach Zjednoczonych.</p>	<p>placebo</p> <ul style="list-style-type: none"> •grupa badana I: 8 mg/dobę + 2 mg/dobę •grupa badana II: 16 mg/dobę + 4 mg/dobę <p>Komparator: metadon + placebo</p> <ul style="list-style-type: none"> •grupa kontrolna I: 45 mg/dobę •grupa kontrolna II: 90 mg/dobę <p><u>Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania:</u> 196/268 (73,1%):**</p> <p>grupa badana I: n=66 (80%), grupa badana II: n=44 (76%), grupa kontrolna I: n=34 (65%), grupa kontrolna II: n=54 (71%).</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 17 tygodni.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> •wiek 18 lat, •dobry stan zdrowia, •spełnianie kryteriów DSM-IV dotyczące uczestników badania uzależnionych od opioidów oraz kryteria FDA dotyczące leczenia podtrzymującego metadonem, •uzależnienie od heroiny lub opioidów przepisywanych na receptę lub stosowanie terapii podtrzymującej metadonem, •pisemna zgoda na udział w badaniu. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> •psychoza, zaburzenia maniakalno-depresyjne, organiczne zaburzenia psychiatryczne lub ciężka choroba (np. choroba sercowo-naczyniowa, choroba wątroby). <p>Liczebność grup:</p> <ul style="list-style-type: none"> •Zrandomizowani (populacja ITT) N=268 •Grupa badana I: produkt łączony buprenorfina/nalokson + placebo, N=82 •Grupa badana II: produkt łączony buprenorfina/nalokson + placebo, N=58 •Grupa kontrolna I: metadon + placebo, N=52 •Grupa kontrolna II: metadon + placebo, N=76. 	<p>tygodni trwania badania.</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> •odsetek uczestników badania, u których stwierdzono ujemne wyniki 12 kolejnych testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów, •odsetek uczestników badania, u których stwierdzono pomyślną indukcję leczenia, zdefiniowaną jako przyjęcie co najmniej 1 dawki leku w ciągu pierwszych co najmniej 6 dni, •odsetek uczestników badania stosujących się do zaleceń lekarskich, co mierzono za pomocą liczby dawek leku przyjętych przez każdą osobę, •odsetek uczestników badania stosujących zakazane narkotyki/ leki, inne niż narkotyki opioidowe, •odsetek uczestników badania kontynuujących terapię (retencja) od pierwszego dnia badania do przyjęcia ostatniej dawki leku, •odsetek uczestników, którzy ukończyli badanie, •wpływ seksualnej, fizycznej lub emocjonalnej przemocy na funkcjonowanie uczestnika badania oceniany w oparciu o wskaźnik nasilenia uzależnienia (ASI), •zmiany w funkcjonowaniu uczestników badania, oceniane w oparciu o wyniki wskaźnika nasilenia uzależnienia (ASI) na zakończenie leczenia, •profil bezpieczeństwa.
<p>Kakko 2007</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Swedish National Drug Policy Coordinator, Stockholm County, Schering-Plough Sweden</p>	<p>Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne typ IIa, podwójnie zaślepienie w fazie indukcji, następnie pojedynczo zamaskowane, w układzie równoległym, hipoteza non-inferiority, skala Jadad 5/5</p> <p><u>Ośrodki:</u> 2 ośrodki w Szwecji.</p>	<p>Interwencja: produkt łączony buprenorfina/nalokson 16-32 mg/dobę (wysokość dawki buprenorfiny) w terapii stopniowanej (ang. <i>stepped care</i>)</p> <p>Komparator: metadon 70-120 mg/dobę.</p> <p><u>Okres leczenia:</u></p>	<p>Dorośli osoby (ponad 20 lat) uzależnione od heroiny</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> •uzależnienie od heroiny w oparciu o kryteria DSM-IV, trwające ponad 1 rok, •wiek powyżej 20 lat, •akceptacja zasad leczenia, •pisemna zgoda na udział w badaniu. 	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy: •odsetek uczestników badania kontynuujących leczenie (retencja).</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> •nasilenie uzależnienia ocenione w oparciu o wskaźnik nasilenia uzależnienia (ASI), •odsetek próbek moczu

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
		<p>24 dni fazy podwójnie zamaskowanej, 6 miesięcy fazy pojedynczo zamaskowanej.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 7 miesięcy.</p> <p><u>Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania:</u> 21/96 (21,9%)**; grupa badana 11/48 (22,9%)**; grupa kontrolna 10/48 (20,8%)**.</p>	<p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> •choroba psychiczna (demencja lub psychoza) wpływająca na zdolność uczestnika badania do dostarczenia zgody na udział w badaniu, •inne klinicznie istotne zaburzenia psychiczne, z wyjątkiem tych kontrolowanych za pomocą terapii, •ciężkie choroby, z wyjątkiem tych kontrolowanych za pomocą terapii, •leczenie za pomocą leków przeciwnapadowych lub disulfiramu, •ciąża lub plany zajścia w ciążę lub karmienie. <p>Liczebność grup:</p> <ul style="list-style-type: none"> •zrandomizowani (populacja ITT) N=96 •grupa badana: N=48 •grupa kontrolna: N=48 	<p>niezawierających zakazanych opiatów,</p> <ul style="list-style-type: none"> •wpływ płci, wieku, nasilenia lub czas trwania uzależnienia na przejście na leczenie metadonem, •profil bezpieczeństwa.
<p>Magura 2009</p> <p><u>Źródła finansowania:</u></p> <p>NIDA</p>	<p>Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne typ IIa, brak zaślepienia, w układzie równoległym, hipoteza non-inferiority*, skala Jadad 2/5</p> <p><u>Ośrodki:</u> 23 ośrodki w Stanach Zjednoczonych.</p>	<p>Interwencja:</p> <p>produkt łączony buprenorfina/nalokson, maksymalna dawka 32 mg/dobę (wysokość dawki buprenorfiny),</p> <p>Komparator: metadon, maksymalna dawka 70 mg/dobę.</p> <p><u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 3 miesiące.</p> <p><u>Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania:</u> 17/133 (12,8%)**; grupa badana 17/77 (22,1%)**; grupa kontrolna n=0/56 (0%)**</p>	<p>Dorośli osoby (18-65 lat) uzależnione od opioidów</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> •skazany włączony do programu KEEP (ang. <i>Key Extended Entry Program</i>) leczenia podtrzymującego metadonem, którym obejmowano skazanych na karę więzienia spełniających następujące kryteria: uzależnienie od opioidów, wyrok więzienia wynoszący do 1 roku lub zatrzymanie w więzieniu pod zarzutami, które w przypadku skazania nie będą się wiązały z wyrokiem więzienia dłuższym niż 1 rok, •wiek 18-65 lat, •skazany na więzienie przez co najmniej 10 dni i mniej niż 90 dni (kryterium bardziej restrykcyjne niż w programie KEEP w celu objęcia uczestników badania obserwacją już po ich wyjściu z więzienia), •uczestnicy badania pozostaną po wyjściu na wolność w pobliżu ośrodka, •pisemna zgoda na udział w badaniu. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> •leczenie metadonem w więzieniu (program KEEP umożliwił kontynuację leczenia podtrzymującego metadonem), •stosowanie metadonu nieprzepisanego przez lekarza w ciągu ostatnich 3 dni, •stosowanie większej dawki metadonu niż 20 mg/dobę, 	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> •ukończenie leczenia w trakcie pobytu w więzieniu lub po wypuszczeniu na wolność, •zgłoszenie się do ośrodka leczenia uzależnienia po wypuszczeniu na wolność. <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> •zamiar kontynuacji leczenia po wypuszczeniu na wolność, •ponowne skazanie na karę więzienia, •stosowanie zakazanych opiatów po wypuszczeniu na wolność, •ponowne aresztowanie, •waga zarzutów postawionych po ponownym aresztowaniu, •profil bezpieczeństwa.

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			<ul style="list-style-type: none"> •objawy psychotyczne (np. schizofrenia, zaburzenie schizoaktywne) wymagające interwencji psychiatrycznej lub leczenia lekami przeciwpsychotycznymi, •zakażenie wirusem HIV i poniżej 200 limfocytów T w mm krwi i/lub ciężkie, oportunistyczne zakażenie wymagające leczenia lub stosowanie leku przeciwwirusowego atazanawir, •niedostateczna znajomość języka angielskiego utrudniająca wywiad lekarski. <p>Liczebność grup:</p> <ul style="list-style-type: none"> •zrandomizowani (populacja ITT) N=133 •grupa badana: produkt łączony buprenorfina/nalokson, N=77 •grupa kontrolna: metadon, N=56 	
<p>Saxon 2012</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> NIDA</p>	<p>Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne typ IIA, prospektywne, otwarte, faza IV badania, w układzie równoległym, brak hipotezy badania (superiority/ non-inferiority), skala Jadad 3/5</p> <p><u>Ośrodki:</u> 8 ośrodków w Stanach Zjednoczonych.</p>	<p>Interwencja:</p> <p>produkt łączony buprenorfina/nalokson, maksymalna dawka: 32 mg/dobę, średnia dawka: 22,1 mg/dobę (wysokość dawki buprenorfiny).</p> <p>Komparator: metadon, średnia dawka: 93,2 mg/dobę (nie ustalono górnej granicy dawki).</p> <p><u>Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania</u> 535/1269 (42,2%), ** grupa badana 398/750 (53,1%)**, grupa kontrolna 137/529(25,9%)**.</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 24 tygodnie.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 32 tygodnie.</p>	<p>Dorośli osoby (≥18 lat) uzależnione od opioidów.</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> •wiek co najmniej 18 lat, •spełnienie kryteriów DSM-IV dotyczących uzależnienia od opioidów, •stężenie aminotransferazy alaninowej (ALT) lub asparaginianowej (AST) nie przekraczało 5-krotnie górnej granicy normy, •stężenie fosfatazy zasadowej nie przekraczało 3-krotnie górnej granicy normy, •pisemna zgodna na udział w badaniu. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> •choroby serca, wątroby lub ostra psychoza, •utrudniony dostęp do żył. <p>Liczebność grup:</p> <ul style="list-style-type: none"> •zrandomizowani (populacja ITT) N=1269 •grupa badana: produkt łączony buprenorfina/nalokson, N=750 •grupa kontrolna: metadon, N=529 	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> •zmiany w stężeniu aminotransferazy alaninowej (ALT) i asparaginianowej (AST) w porównaniu do poziomu początkowego. <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> •odsetek uczestników, którzy ukończyli badanie, •odsetek wydanych dawek leków, •czas trwania leczenia (retencja), •profil bezpieczeństwa.
<p>Otiashvili 2013</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> NIDA</p>	<p>Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne typ IIA, otwarte, w układzie równoległym, brak hipotezy badania (superiority/ non-inferiority), skala Jadad 3/5</p> <p><u>Ośrodki:</u> 1 ośrodek w Gruzji.</p>	<p>Interwencja:</p> <p>Średnia dawka buprenorfiny w produkcie łączonym buprenorfina/nalokson w połowie badania (6. tydzień): 8,5 mg/dobę (SD: 3,5 mg/dobę; zakres: 4-16 mg/dobę)</p> <p>Komparator: Średnia dawka metadonu w</p>	<p>Dorośli uczestnicy uzależnieni od opioidów</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> •dorosłe osoby uzależnione od opioidów z fizjologicznymi cechami uzależnienia od ≥3 lat zgodnie z kryteriami ICD-10, •wiek ≥25 lat, 	<ul style="list-style-type: none"> •odsetek uczestników, którzy ukończyli badanie, •stosowanie opioidów oceniane w oparciu o liczbę pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu, •stosowanie narkotyków/leków raportowane przez uczestników badania w okresie 7 wcześniejszych

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
		<p>połowie badania (6. tydzień): 39 mg/dobę (SD: 17,8 mg/dobę; zakres: 17-80 mg/dobę).</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 12 tygodni.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 20 tygodni.</p> <p><u>Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania:</u></p> <p>w trakcie leczenia: 12/80 (15,0%)** i w trakcie obserwacji 14/80 (17,5%)**</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ≥10 wstrzyknięć buprenorfiny w ciągu ostatnich 30 dni, • pozytywny wynik testu toksykologicznego moczu na obecność buprenorfiny i/lub opioidów, • nie stosowanie metadonu w ramach leczenia podtrzymującego w ciągu ostatnich 4 tygodni, • stały pobyt w Tbilisi i brak planów dotyczących przeprowadzki, • dostarczenie numeru telefonu, pod którym uczestnik będzie dostępny, • chęć i możliwość uczestniczenia w badaniu, w tym codzienne wizyty w ośrodku, • zgoda na udział w badaniu. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak <p>Liczebność grup:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zrandomizowani N=80 • grupa badana: produkt łączony buprenorfina/nalokson, N=40, • grupa kontrolna: metadon, N=40. 	<p>dni,</p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena nasilenia głodu narkotykowego, • ocena nasilenia uzależnienia od opioidów w skali ASI, • ocena nasilenia ryzykownych zachowań w skali RAB, • liczba i czas trwania odbytych sesji poradnictwa, • odsetek uczestników kontynuujących leczenie (retencja), • czas trwania leczenia, • profil bezpieczeństwa.
<p>Neumann 2013</p> <p><u>Źródła finansowania:</u></p> <p>NIDA</p>	<p>Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne typ IIA, otwarte, w układzie równoległym, brak hipotezy badania (superiority/ non-inferiority), skala Jadad 3/5</p> <p><u>Ośrodki:</u></p> <p>2 ośrodki w Stanach Zjednoczonych.</p>	<p>Interwencja:</p> <p>Średnia dawka buprenorfiny w produkcie łączonym buprenorfina/nalokson 14,93 mg/dobę (zakres dawek produktu łączonego buprenorfina/nalokson: 4-16 mg/dobę/ 1-4 mg/dobę).</p> <p>Komparator</p> <p>Średnia dawka metadonu 29,09 mg/dobę (zakres dawek metadonu: 20-60 mg/dobę).</p> <p><u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 24 tygodnie.</p> <p><u>Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania</u></p> <p>n=28 (51,9%); w grupie badanej n=13 (50,0%), w grupie kontrolnej n=15 (53,6%).</p>	<p>Dorośli uczestnicy uzależnieni od opioidów i z przewlekłym bólem.</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥18 lat, • udokumentowany (badanie lekarskie i badanie RTG, tomografii komputerowej lub MRI) przewlekły ból, nie wynikający z choroby nowotworowej, związany z rdzeniem kręgowym lub dużym stawem (np. biodrowym, kolanowym, brakowym), • uzależnienie od opioidów zgodnie z wynikiem >4 wskaźnika DAST i zgodnie z kryteriami DSM-IV-TR, • zgoda na udział w badaniu. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bezdomni lub na zwolnieniu warunkowym, • niezdolni do wyrażenia zgody na udział w badaniu (np. z powodu zaburzeń neurologicznych, w tym demencji lub zaburzeń poznawczych, psychozy) lub brak zgody lekarza prowadzącego, • współistniejące schorzenia psychiczne (np. schizofrenia), • w badaniu EKG wydłużony odcinek QT i/lub wcześniejsze schorzenia serca lub płuc, • stosowanie leków przeciwwskazanych przy stosowaniu 	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena nasilenia bólu w skali NRS. <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek uczestników, którzy ukończyli badanie, • odsetek uczestników kontynuujących leczenie (retencja), • ocena funkcjonowania w skali NRS, • stosowanie leków/narkotyków badania oraz oceniane w oparciu o testy toksykologiczne moczu, • stosowanie alkoholu, • profil bezpieczeństwa.

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			metadonu lub buprenorfiny, •wcześniejsze leczenie podtrzymujące z zastosowaniem metadonu lub buprenorfiny, •ciąża. Liczebność grup: •zrandomizowani N=54 •grupa badana: produkt łączony buprenorfina/nalokson, N=26, •grupa kontrolna: metadon, N=28.	
Badania RCT - schematy terapeutyczne stosowania Suboxone				
Fiellin 2006 <u>Źródła finansowania:</u> NIDA, Robert Wood Johnson Foundation	Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne typ IIA, otwarte, w układzie równoległym, hipoteza typu superiority, jednoośrodkowe, skala Jadad 2/5 <u>Ośrodki:</u> 1 ośrodek w Stanach Zjednoczonych.	Interwencja: Średnia dawka buprenorfiny w połączeniu buprenorfina/nalokson wyniosła 17,5±2,5 mg/dobę we wszystkich grupach (brak danych dla poszczególnych grup) <u>Grupa I:</u> produkt łączony buprenorfina/nalokson, standardowe leczenie, leki wydawane 1x/tydzień Komparator: <u>Grupa II:</u> produkt łączony buprenorfina/nalokson, standardowe leczenie, leki wydawane 3x/tydzień <u>Grupa III:</u> produkt łączony buprenorfina/nalokson, standardowe leczenie + poradnictwo, leki wydawane 3x/tydzień <u>Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania:</u> n=91 (54,8%)**, grupa I: n=27 (50,0%)**, grupa II: n=33 (58,9%), grupa III: n=31 (55,4%)**. <u>Okres leczenia:</u> 24 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 24 tygodnie, 2-5 lat w przypadku części uczestników (w ramach dodatkowej analizy).	Dorosłe osoby (≥18 lat) uzależnione od opioidów. Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> wiek co najmniej 18 lat, uzależnienie od opioidów według kryteriów DSM-IV, leczenie podtrzymujące agonistami opioidów, kobiety w wieku rozrodczym wyrażające zgodę na stosowanie środków antykoncepcyjnych i comiesięczne testy ciążowe, pozytywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów, zgodą na udział w badaniu. Kryteria wykluczenia: <ul style="list-style-type: none"> uzależnienie od opioidów, benzodiazepin lub środków uspokajających, osoby stanowiące zagrożenie dla siebie lub innych, chorzy psychicznie lub cierpiący na depresję, ciężka choroba zagrażająca życiu. Liczebność grup: <ul style="list-style-type: none"> zrandomizowani (populacja ITT) N=166 grupa I: standardowe leczenie, leki wydawane 1xtydzień, N=54 grupa II: standardowe leczenie, leki wydawane 3xtydzień, N=56 grupa III: standardowe leczenie + poradnictwo, leki wydawane 3xtydzień, N=56. 	Pierwszorzędowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> częstość stosowania opioidów zgłaszana przez uczestnika badania, odsetek próbek moczu bez śladów obecności opioidów, liczba tygodni trwania abstynencji od opioidów zgłaszana przez uczestnika badania (weryfikowana w oparciu o testy toksykologiczne próbek moczu). Drugorzędowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> odsetek uczestników badania kontynuujących leczenie (odsetek uczestników, których nie wycofano z badania, którzy nie opuścili więcej niż 7 dawek leków przez 7 dni lub nie opuścili więcej niż 3 sesji z zakresu poradnictwa), liczba dni badania, w których uczestnicy brali udział, odsetek próbek moczu bez śladów obecności kokainy, zadowolenie uczestnika badania z leczenia w 12. tygodniu trwania badania, korzystanie z pomocy ośrodków zdrowia i pomocy społecznej, przestrzeganie zaleceń dotyczących stosowania leków (w oparciu o dane pochodzące od pielęgniarek i kontrolę ilości leków), ocenę występowania zachowań zwiększających ryzyko zakażenia

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
				<p>wirusem HIV na podstawie skali oceny ryzyka zakażenia wirusem HIV/ zachorowania na AIDS przed rozpoczęciem badania oraz w 12. i 24. tygodniu trwania badania (ang. AIDS/HIV Risk Inventory; ARI),</p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena wpływu wcześniejszego skazania na karę więzienia na skuteczność kliniczną leczenia połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach ośrodków podstawowej opieki zdrowotnej, • ocena wpływu wcześniejszego stosowania heroiny lub opioidów przepisywanych na receptę lub stosowania ich obu na skuteczność kliniczną leczenia połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach ośrodków podstawowej opieki zdrowotnej, • ocena wpływu wcześniejszego stosowania kokainy na skuteczność kliniczną leczenia połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach ośrodków podstawowej opieki zdrowotnej.
<p>Ammas 2001 <u>Źródła finansowania:</u> NIDA</p>	<p>Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne typ IIa, podwójnie zaślepienie, w układzie naprzemiennym, brak hipotezy badania (superiority/ non-inferiority), skala Jadad 3/5</p> <p><u>Ośrodki:</u> 1 ośrodek w Stanach Zjednoczonych.</p>	<p>Interwencja</p> <p><u>Grupa I:</u> produkt łączony buprenorfina/nalokson, leki wydawane i przyjmowane codziennie w ośrodku, 8 mg/dobę + 2 mg/dobę</p> <p>Komparator</p> <p><u>Grupa II:</u> produkt łączony buprenorfina/nalokson, leki wydawane i przyjmowane 3x/tydzień w ośrodku, 16 mg/dobę + 4 mg/dobę w poniedziałki i środy, 24 mg/dobę + 6 mg/dobę w piątki,</p> <p><u>Grupa III:</u> produkt łączony buprenorfina/nalokson, leki wydawane 3x/tydzień, przyjmowane w ośrodku i w domu, 8 mg/dobę + 2 mg/dobę.</p> <p><u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 11 tygodni. <u>Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli</u></p>	<p>Uczestnicy badania w wieku co najmniej 18 lat uzależnieni od opioidów.</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek co najmniej 18 lat, • dobry stan zdrowia, • spełnienie kryteriów według DSM-IV dotyczących uzależnienia od opioidów i kryteriów według FDA dotyczących leczenia metadonem (uzależnienie od opioidów i obecne stosowanie opioidów (potwierdzone pozytywnymi wynikami testów toksykologicznych moczu) lub objawami odstawienia (gęsia skórka, pocenie, łzawienie, ziewanie, itp.)), • pisemna zgoda na udział w badaniu. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • psychoza, choroba maniakalno-depresyjna, organiczne zaburzenia psychiczne, ciężka choroba (np. choroba sercowo-naczyniowa lub wątroby). 	<ul style="list-style-type: none"> • odsetek uczestników, którzy przerwali leczenie w fazie wstępnej badania, • odsetek uczestników, którzy przerwali leczenie w fazie właściwej badania, • odsetek uczestników, którzy ukończyli badanie.

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
		<p><u>badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •przerwali leczenie w fazie wstępnej badania: 22/46 (48%)**, •nie ukończyli wszystkich 3 faz dawkowania: 11/48 (24%)** 	<p>Liczebność grup:</p> <ul style="list-style-type: none"> •zrandomizowani N=46 •brak danych dotyczących liczebności poszczególnych grup. 	
<p>Gunderson 2003</p> <p><u>Źródła finansowania:</u></p> <p>NIDA</p>	<p>Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne typ IIA, otwarte, w układzie równoległym, jednoośrodkowe, hipoteza badania <i>non-inferiority*</i>; skala Jadad 2/5</p> <p><u>Ośrodki:</u> 1 ośrodek w Stanach Zjednoczonych.</p>	<p>Produkt łączony buprenorfina/nalokson dawka w zakresie 12-16 mg/dobę (większość uczestników badania), maksymalna dawka 32 mg/dobę (wysokość dawki buprenorfiny).</p> <p>Interwencja produkt łączony buprenorfina/nalokson, leki wydawane i przyjmowane pod nadzorem w ośrodku,</p> <p>Komparatora produkt łączony buprenorfina/nalokson, leki wydawane w ośrodku i przyjmowane w domu</p> <p><u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 12 tygodni.</p> <p><u>Nie utracono żadnego uczestnika badania (0%).</u></p>	<p>Uczestnicy badania w wieku co najmniej 18 lat uzależnieni od opioidów.</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> •wiek 18-65 lat, •uzależnienie od opioidów według kryteriów DSM-IV, •kobiety niebędące w ciąży i niekarmiące, •chęć podjęcia leczenia podtrzymującego za pomocą połączenia buprenorfiny z naloksonem, •zgoda na udział w badaniu. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> •długotrwałe stosowanie opioidów, takich jak metadon (ze względu na obawy związane z trudnościami z indukcją leczenia), •uzależnienie od alkoholu lub benzodiazepin według kryteriów DSM-IV, •brak fizycznego uzależnienia od opioidów (np. po poddaniu się detoksyfikacji), •niestabilni medycznie lub psychicznie, wymagający leczenia psychiatrycznego, badań lekarskich lub laboratoryjnych, •brak ubezpieczenia i zdolności do pokrycia kosztów związanych z udziałem w badaniu, w tym wizyt w ośrodku i opłat za leki. <p>Liczebność grup:</p> <ul style="list-style-type: none"> •zrandomizowani N=20 •grupa badania N=10; grupa kontrolna N=10 	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> •pomyślne przejście fazy indukcji. <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> •wydłużone w czasie odstawienie opioidów, •kliniczna stabilizacja.
<p>Bell 2007</p> <p><u>Źródła finansowania:</u></p> <p>NSW Health Centre for Drugs and Alcohol (Government Department), ReckittBenckiser P/L</p>	<p>Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne typ IIA, otwarte, wieloośrodkowe, w układzie równoległym, hipoteza <i>superiority</i>, skala Jadad 3/5</p> <p><u>Ośrodki:</u> 4 ośrodki w Australii.</p>	<p>Interwencja: produkt łączony buprenorfina/nalokson, nadzorowane stosowanie leków, średnia dawka: 11 mg/dobę (wysokość dawki buprenorfiny),</p> <p>Komparatory: produkt łączony buprenorfina/nalokson, nienadzorowane stosowanie leków, średnia dawka: 12 mg/dobę (wysokość</p>	<p>Dorośli osoby (>18 lat) uzależnione od heroiny.</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> •wiek ponad 18 lat, •podjęcie leczenia uzależnienia od heroiny w ośrodku, •czas trwania uzależnienia od opioidów co najmniej 12 miesięcy, zgoda na udział w badaniu. 	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> •kontynuacja leczenia przez 3 miesiące (retencja), •zmiany w stosowaniu heroiny w trakcie 3 miesięcy. <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> •zmiany w stosowaniu innych,

Leczenie substytucyjne uzależnienia od narkotyków opioidowych

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
		<p>dawki buprenorfiny).</p> <p><u>Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania: n=33 (26,4%)**</u>; z grupy badanej 15/64 (23,4%)**, z grupy kontrolnej 19/58(30,6%)**</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 13 tygodni. <u>Okres obserwacji:</u> 6 miesięcy.</p>	<p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> •przeciwwskazania do stosowania buprenorfiny, •leczenie podtrzymujące w ciągu poprzedniego miesiąca (żeby zapobiec włączeniu do badania osób, które odpadły z dotychczasowego programu leczenia, w nadziei włączenia do nienadzorowanego leczenia), •ciąża, •niestabilna choroba lub zaburzenia psychiczne, •dodatkowe uzależnienie od alkoholu, benzodiazepin lub stymulantów, •ryzyko skazania na karę więzienia, •brak stabilnej sytuacji mieszkaniowej (uznano za niebezpieczne przekazywanie zapasów leków osobom mieszkającym w przytułkach dla bezdomnych lub na ulicy), •obecność partnera stosującego narkotyki i nieuczestniczącego w terapii lub mieszkanie z współlokatorami stosującymi opioidy, aktualna lub niedaleka interwencja ze strony organizacji chroniącej prawa dzieci. <p>Liczebność grup: zrandomizowani (populacja ITT) N=125 populacja PP N=119 grupa badana: produkt łączony buprenorfina/nalokson, nadzorowane stosowanie leków, N=61 grupa kontrolna: produkt łączony buprenorfina/nalokson, nienadzorowane stosowanie leków, N=58</p>	<p>nieopiodowych narkotyków,</p> <ul style="list-style-type: none"> •jakość życia i objawy psychologiczne zgłaszane w ciągu 3 miesięcy, •stosowanie leków oraz dożylne stosowanie narkotyków, •profil bezpieczeństwa.

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Badania obserwacyjne z grupą kontrolną				
McKeganey 2013 <u>Źródła finansowania:</u> Reckitt Benckiser	Obserwacyjne, kohortowe, prospektywne, w układzie równoległym, podtyp IIIA. Ocena w skali NOS: wiarygodne. Ocena w skali GRADE: niska <u>Ośrodki:</u> 2 ośrodki w Szkocji.	Interwencja: Grupa badana: produkt łączony buprenorfina/nalokson średnia dawka 12,98 mg/dobę (SD: 6,96 mg/dobę; wysokość dawki buprenorfiny), Komparator: Grupa kontrolna: metadon średnia dawka 76,29 mg/dobę (SD: 33,43 mg/dobę). <u>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji:</u> brak danych <u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 14 miesięcy.	Dorosłe osoby uzależnione od opiatów. Kryteria włączenia •diagnoza uzależnienia od opiatów postawiona w ciągu ostatnich 12 miesięcy, •leczenie podtrzymujące przez 6 miesięcy połączeniem buprenorfiny z naloksonem lub terapia metadonem, •zgoda na udział w badaniu. Kryteria wykluczenia brak danych Liczebność grup: zarejestrowani (populacja ITT) N=109 grupa badana: produkt łączony buprenorfina/nalokson, N=53, grupa kontrolna: metadon, N=56.	•stosowanie narkotyków, •motywacja do leczenia oceniana w oparciu o kwestionariusz TCU/SRF, •zdrowie psychiczne i fizyczne w ocenie uczestnika badania w oparciu o kwestionariusz SF-36.
Degenhardt 2009 <u>Źródła finansowania:</u> Reckitt Benckiser	Badanie obserwacyjne, z grupą kontrolną, retrospektywne, jednoośrodkowe, podtyp IIIC. Ocena w skali NOS: wiarygodne. Ocena w skali GRADE: niska <u>Ośrodki:</u> 1 ośrodek w Australii	Leczenie Produkt łączony buprenorfina/nalokson, buprenorfina, metadon (brak danych dotyczących dawkowania leków). Interwencje dodatkowe: brak danych. <u>Okres leczenia:</u> brak danych. <u>Okres obserwacji:</u> 2003-2007 (mediana: 60 tygodni; zakres: 1 – 1 039 tygodni).	Osoby uzależnione od opioidów i poddane terapii substytucyjnej (grupa I) oraz osoby uzależnione od opioidów, niepoddane terapii substytucyjnej i przyjmujące dożylnie (grupa II): produkt łączony buprenorfina/nalokson, buprenorfinę lub metadon. Kryteria włączenia •dożylnie przyjmowanie substancji uzależniających, •aktualnie prowadzona terapia substytucyjna, •zgoda na udział w badaniu. Kryteria wykluczenia •brak danych. Liczebność: grupa I: N=399 •produkt łączony buprenorfina/nalokson N=116, •buprenorfina N=126, •metadon N=157, grupa II: N=513.	•częstość wstrzyknięć dożylnych poszczególnych leków, •czynniki predykcyjne wskazujące na ryzyko dożylnego stosowania leków.
Curcio 2010 <u>Źródła finansowania:</u> Reckitt Benckiser Healthcare SpA, Milan, Italy	Obserwacyjne, z grupą kontrolną, prospektywne, wieloośrodkowe, podtyp IIIA. Ocena w skali NOS: wiarygodne. Ocena w skali GRADE: niska <u>Ośrodki:</u> 10 ośrodków we Włoszech.	Interwencja: Połączenie buprenorfiny z naloksonem, dobowe dawki buprenorfiny w preparacie wynosiły [średnia \pm SD]: przy krótkotrwałej terapii (<3 miesięcy): 10,2 mg \pm 3,5 mg; przy średnio-długiej terapii (>3 i <6 miesięcy): 11,5 mg \pm 3,6 mg; przy długotrwałej terapii (>6 miesięcy): 14,8 mg \pm 7,3 mg. Komparator: metadon	Dorosłe osoby uzależnione od opioidów, uczestnicy stosujący wcześniej buprenorfinę rozpoczęli terapię połączeniem buprenorfiny z naloksonem, a pozostali uczestnicy kontynuowali wcześniejszą terapię metadonem. Kryteria włączenia brak danych Kryteria wykluczenia brak danych Liczebność grup: •zarejestrowani N=3 812	•odsetek uczestników kontynuujących leczenie w czasie 12 miesięcy od rozpoczęcia terapii, •zmiany w życiu społecznym, zawodowym (ukończenie szkoły, podjęcie pracy, zawarcie małżeństwa) oraz ocena parametrów toksykologicznych w trakcie terapii.

Leczenie substytucyjne uzależnienia od narkotyków opioidowych

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
		<p><u>Okres leczenia:</u> leczenie krótkoterminowe (<3 miesiące), średnio długie (3-6 miesięcy) lub leczenie długoterminowe (>6 miesięcy).</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 12 miesięcy.</p>	<ul style="list-style-type: none"> •grupa badana: produkt łączony buprenorfina/nalokson, N=707, •grupa kontrolna: metadon, N=3 105. 	
<p>Proctor 2014 <u>Źródła finansowania:</u> Częściowe wsparcie ze strony CRC Health Group, INC.</p>	<p>Obserwacyjne (naturalistyczne, duże różnice w liczebnościach grup pacjentów), retrospektywne, z grupą kontrolną, w którym oceniano wpływ Podtyp badania: IIIC. Ocena w skali NOS: wiarygodne. Ocena w skali GRADE: niska</p> <p><u>Ośrodki:</u> lokacja – USA (dane na temat pacjentów w bazach elektronicznych).</p>	<p>Pacjenci byli poddani terapii substytucyjnej z udziałem produktu łączonego buprenorfina/nalokson (Suboxone®) lub buprenorfiny lub metadonu, wg schematu dawkowania zalecanego przez lekarza prowadzącego terapię.</p> <p>Intwencja: 102 pacjentów przyjmowało preparat łączony buprenorfina/nalokson w średniej dawce 9,75 mg/dzień</p> <p>Komparator: metadon lub buprenorfina. 2 738 pacjentów przyjmowało metadon w średniej dawce 64,64 mg/dzień, 393 pacjentów przyjmowało buprenorfinę w średniej dawce 12,21 mg/dzień.</p> <p><u>Okres leczenia:</u> około 1 roku. <u>Okres obserwacji:</u> około 1 roku.</p>	<p>Osoby uzależnione od opioidów, poddane terapii substytucyjnej w okresie od czerwca 2012 roku do czerwca 2013 roku.</p> <p>Kryteria włączenia brak danych</p> <p>Kryteria wykluczenia brak danych</p> <p>Liczebność: Metadon n=2738 Subutex (buprenorfina) n=393 Suboxone (buprenorfina/nalokson) n=102.</p> <p>Schemat podania: <u>Interwencje dodatkowe:</u> brak danych.</p>	<ul style="list-style-type: none"> •kontynuacja leczenia (retencja), •testy toksykologiczne moczu.

* brak wskazania hipotezy w publikacji, informacja pochodzi z AKL wnioskodawcy

** wartości obliczone przez autorów analizy

^ korekta ekstrakcji danych wprowadzona przez Agencję

W poniższych tabelach przedstawiono definicje i metody pomiaru punktów końcowych we włączonych badaniach oraz opis skal w nich wykorzystanych.

Tabela 11. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych

Badanie	Fudala 2003	Kamien 2007	Kakoo 2007
Negatywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność metabolitów nielegalnych opioidów (oraz innych uzależniających narkotyków lub leków)	Próbka moczu zawiera < 300 ng/ml narkotyków z wyjątkiem amfetaminy, dla której stężenie nie może przekraczać < 1000 ng/ml	Wynik testu toksykologicznego moczu uznawano za negatywny, jeśli stężenie nie przekraczało: 300 ng/mL metabolitów opioidów lub kokainy, 200 ng/mL benzodiazepin lub barbituranów, 50 ng/mL kanabinoidów, 1000 ng/mL amfetaminy.	Stężenia graniczne objęły: 300 ng/mL dla opiatów, stymulantów ośrodkowego układu nerwowego, kanabinoidów oraz 100 ng/mL dla benzodiazepin
Nasilenie głodu narkotykowego (opiatowego)	Oceniano podczas każdej wizyty w ośrodku na podstawie 100-mm skali wizualno-analogowej (0- brak głosu, 100 – najsilniejszy odczuwalny głód). Oceniano najsilniejszy głód narkotykowy odczuwany w ciągu 24 godzin od ostatniej wizyty w ośrodku. Wstępną ocenę nasilenia głodu narkotykowego wykonano 1 dzień przed podaniem pierwszej dawki leku.	-	za pomocą wskaźnika nasilenia uzależnienia (ASI), gdzie 0 oznaczało brak konieczności leczenia, a 9 oznaczało konieczność leczenia. Ocena opierała się na: wcześniejszych objawach uzależnienia, aktualnym stanie zdrowia i subiektywnej ocenie konieczności leczenia dokonanej przez uczestnika badania
Ocena ogólnego stanu zdrowia	Oceniano na podstawie skali wizualno-analogowej (0 - pogorszenie, 50 – brak zmian, 100 – poprawa) przeprowadzano 3 razy w tygodniu)	-	-
Stabilizacja w leczeniu	-	-	Zdefiniowana jako ujemne wyniki testów toksykologicznych moczu

Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W niniejszej analizie zdecydowano się przedstawić tylko część badań włączonych do analizy wnioskodawcy. W AWA uwzględniono badania o najwyższej wiarygodności, tj.: badania randomizowane oraz badania obserwacyjne, które odpowiadały analizowanemu problemowi decyzyjnemu.

Ostatecznie włączono 16 badań klinicznych oceniających skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania połączenia BUP/NAL w populacji osób uzależnionych od narkotyków opioidowych, tj.:

- 8 badań RCT bezpośrednio porównujące preparat Suboxone tj. buprenorfinę z naloksonem (BUP/NAL) z wybranymi komparatorami w analizowanym wskazaniu,
- 4 badania RCT porównujące preparat Suboxone 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),
- 4 badania obserwacyjne z grupą kontrolną otrzymującą metadon.

Odnalezione badania 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 zamaskowana.

Jakość badań obserwacyjnych oceniono wg dwóch skal: NOS i GRADE. W skali NOS badania zostały ocenione jako wiarygodne, natomiast siłę dowodów naukowych ocenianych za pomocą skali GRADE oceniono jako niską.

Nie uwzględniono badań porównujących samą BUP z MET z uwagi na to, że w wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono badania randomizowane bezpośrednio porównujące technologię wnioskowaną z metadonem oraz w związku z istotnym ograniczeniem wynikającym z założenia wnioskodawcy o równej skuteczności leku Suboxone i buprenorfiny, a w związku z tym wnioskowaniem o skuteczności ocenianego leku w zakresie twardych punktów końcowych na podstawie porównania buprenorfiny z metadonem.

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 czy superiority czy non-inferiority.

Ponadto, ocena skuteczności leczenia wnioskowaną technologią na podstawie badań, których cel odbiegał od przyjętego problemu decyzyjnego, może wypłynąć na nieprawidłowe wnioskowanie. W związku z tym, ich przedstawienie w niniejszym opracowaniu również zostało uznane za niezasadne.

Ograniczenia analizy klinicznej wskazane przez wnioskodawcę odnoszące się do uwzględnionych badań:

Ograniczenia analizy klinicznej związane są z ograniczeniami uwzględnionych badań klinicznych oraz z istotnymi różnicami między nimi, dotyczącymi stosowanego dawkowania leków, schematów terapeutycznych, okresu leczenia i obserwacji oraz analizowanych punktów końcowych i ich definicji, które uniemożliwiły przeprowadzenie metaanalizy wyników badań dla porównania produktu łączonego buprenorfina/nalokson z metadonem oraz badań z zastosowaniem połączenia buprenorfiny z naloksonem w różnych schematach terapeutycznych.

Ograniczenia badań randomizowanych uwzględnionych w analizie klinicznej:

- a) mała liczebność grup biorących udział w badaniach (poniżej 100 osób w ramieniu) - Kamien 2008, Kakko 2007, Magura 2009, Otiashvili 2013, Neuman 2013
- b) utrata dużej liczby uczestników z badania - Kamien 2008 (196/268), Kakko 2007 (21/96), Saxon 2012 535/1269, Neuman 2013 (28/54),
- c) krótki czas trwania obserwacji w badaniu: Kamien 2008 (17 tyg.), Kakko 2007 (3 m-ce), Otiashvili 2013 (12 tyg. leczenia i 20 tyg. obserwacji),
- d) w badaniu Kamien 2008 nie podano liczebności poszczególnych analizowanych grup pacjentów,
- e) w badaniach Fudala 2003 i Magura 2009 uczestnicy badania otrzymali pieniężne wynagrodzenie za udział w badaniu, co mogło wpłynąć na uzyskane wyniki,
- f) w badaniu Fudala 2003 nie podano metody zastosowanej randomizacji,

- g) na podstawie wartości p podanych przez autorów badania, wykazano IS większe ryzyko wystąpienia zespołu odstawienia i zaparc oraz IS mniejsze ryzyko wystąpienia biegunki w grupie pacjentów otrzymujących BUP/NAL w porównaniu do grupy otrzymującej tylko BUP. Różnice w wynikach wynikają z odmiennych metod wykorzystanych do obliczeń tj. autorzy publikacji porównali 3 uwzględnione w badaniu grupy z wykorzystaniem testu Fisher'a, natomiast do obliczeń własnych wykorzystano dane które pozwoliły na porównanie grupy otrzymującej technologię wnioskowaną z grupą buprenorfiny

Ograniczenia analizy klinicznej wskazane przez wnioskodawcę i Agencję:

- wyniki badania NCT00605033 porównującego efektywność kliniczną buprenorfiny w połączeniu z naloksonem względem buprenorfiny przedstawiono jedynie na stronie rejestru badań klinicznych (wartość dowodowa jego wyników jest niższa niż innych badań opisanych w analizie),
- w badaniu Fudala 2003 jednym z kryteriów wykluczenia pacjentów były zdiagnozowane zaburzenia psychiczne, gdy tymczasem w opinii ankietowanych ekspertów większość pacjentów substytucyjnych stanowią właśnie osoby z zaburzeniami psychicznymi; badana populacja może zatem odbiegać od populacji docelowej dla wnioskowanej technologii,
- w badaniach Kakko 2007, Magura 2009, Saxon 2012 i Gunderson 2010 maksymalna dawka produktu łączonego wynosiła 32 mg/dobę, przekraczając maksymalną dopuszczalną w Europie dawkę 24 mg/dobę. W badaniu Kakko 2007 średnia dawka połączenia buprenorfiny z naloksonem stosowana na końcu leczenia wyniosła 29,6 mg/dobę. Stosowanie przez pacjentów dawek przewyższających normę w Polsce stanowi duże ograniczenie dla interpretacji wyników badań,
- 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 dobowa metadonu waha się pomiędzy 80 a 100 mg (dawka metadonu: Steinbarth Chmielewska 2008; Fareed 2010 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20390694>)
- w badaniu Kakko 2007 dla większości punktów końcowych (w tym zdarzeń niepożądanych) oceniano opiekę stopniowaną (ang. *stepped care*), w której po niepowodzeniu leczenia BUP/NAL, u pacjentów w grupie badanej stosowano terapię metadonem; nie wyszczególniono przy tym danych dotyczących pacjentów stosujących tylko BUP/NAL w interwencji stopniowanej (z wyjątkiem liczby uczestników, którzy ukończyli badanie),
- w badaniu Neumann 2013 możliwa była dwukierunkowa zmiana terapii (z BUP/NAL na MET i z MET na BUP/NAL) na życzenie pacjenta; również w tym badaniu nie przedstawiono danych dotyczących pacjentów stosujących tylko przypisaną im na początku terapię (z wyjątkiem liczby uczestników, którzy ukończyli badanie),
- krótki czas trwania części badań (fazy zamaskowane badań NCT00605033 i Fudala 2003 trwały odpowiednio 1 i 4 tygodnie),
- w badaniach włączonych do oceny skuteczności praktycznej (3 badania obserwacyjne), nie analizowano profilu bezpieczeństwa,

Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Synteza jakościowa badań klinicznych włączonych do analizy wnioskodawcy była czytelna, wyniki badań dla każdego porównania przedstawiono w tabelach.

Ze względu na znaczne różnice między poszczególnymi badaniami, dotyczące m.in. charakterystyki populacji, dawek produktu łączonego buprenorfina/nalokson, czasu trwania leczenia oraz obserwacji, analizowanych punktów końcowych lub ich definicji, nie było możliwe przeprowadzenie syntezy ilościowej wyników badań.

Jednakże, stwierdzono błędy w ekstrakcji danych (Fudala 2003) oraz zidentyfikowano drobne błędny w wyliczeniu dotyczącym pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy – dane zostały skorygowane przez Agencję, a obliczenia oznaczone symbolem w tabelach.

Wyniki analizy skuteczności

Analiza została przeprowadzona w oparciu o randomizowane i obserwacyjne badania kliniczne oceniające skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo technologii wnioskowanej względem wybranych komparatorów. Ze względu na dużą liczbę badań włączonych przez wnioskodawcę do analizy klinicznej Agencja przeprowadziła dokładną ich weryfikację. Powody wykluczeń badań nieuwzględnionych w opracowaniu Agencji przedstawiono w Załączniku 7.

Ostatecznie do analizy klinicznej włączono 16 badań pierwotnych, w tym:

- 8 badań RCT porównujące Suboxone z wybranymi komparatorami (PLC, BUP, MET),
- 4 badania RCT porównujące Suboxone w zależności od częstotliwości wydawania leku i miejsca przyjmowania,
- 4 badania obserwacyjne porównujące Suboxone z metadonem – opisane w analizie skuteczności praktycznej.

Dla większej czytelności wyników niniejszej analizy rozdział został podzielony na 4 części przedstawiające zestawienie wyników porównania BUP/NAL względem odpowiedniego komparatora.

Jako pierwsze zostaną zaprezentowane wyniki odnalezionych badań dla porównania Suboxone z placebo, a następnie z buprenorfiną i metadonem oraz dla porównania różnych schematów terapeutycznych opartych na tym leku.

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Suboxone vs placebo

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa BUP/NAL w porównaniu z PLC w populacji pacjentów uzależnionych od narkotyków opioidowych została przeprowadzona w oparciu o jedno badanie: Fudala 2003 (dodatkowe porównanie z tego badania, tj. Suboxone vs BUP, zostało przedstawione w dalszej części rozdziału).

Uczestnicy badania odwiedzali codziennie ośrodek podstawowej opieki zdrowotnej w celu otrzymania dawki leku, a w soboty i w niedzielę przyjmowali lek w warunkach domowych.

Tabela 12. Wyniki analizy skuteczności dla porównania BUP/NAL vs PLC – odsetki pacjentów (Fudala 2003)

Punkt końcowy	Grupa	n/N (%)	p	RR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)
Ryzyko nieukończenia fazy podwójnie zamaskowanej badania	BUP/NAL	16/98 (16,3) [^]	0,26 [^]	0,72 (0,40; 1,29) [^]	-
	PLC	22/97 (22,7) [^]			
Negatywny wynik testu toksykologicznego moczu na obecność opiatów #	BUP/NAL	bd/bd (17,8)^{^^}	<0,001^{**}	bd	bd
	PLC	bd/bd (5,8)^{^^}			
Nasilenie głodu narkotykowego (opiatowego)	BUP/NAL	bd	<0,001^{**}	bd	bd
	PLC	bd			
Pozytywny wynik testu toksykologicznego moczu na obecność kokainy #	BUP/NAL	bd/bd (45) ^{^^}	>0,05 ^{**}	bd	bd
	PLC	bd/bd (40) ^{^^}			
Ocena ogólnego stanu zdrowia w opinii uczestników badania (na podstawie skali wizualno-analogowej)#					
Względem oceny wstępnej	BUP/NAL	bd	<0,001^{**}	bd	-
	PLC	bd			
Względem poprzedniej oceny	BUP/NAL	bd	> 0,05 ^{**}	bd	bd
	PLC	bd			
Ogólna poprawa stanu zdrowia	BUP/NAL	bd	<0,001^{**}	bd	bd
	PLC	bd			
Ocena ogólnego stanu zdrowia w opinii badaczy#					
Względem oceny sprzed tygodnia	BUP/NAL	bd	<0,001^{**}	bd	bd
	PLC	bd			

Leczenie substytucyjne uzależnienia od narkotyków opioidowych

*obliczenia wnioskodawcy **wartość p podana w publikacji oryginalnej ^ obliczenia własne Agencji. Korekta do obliczeń wnioskodawcy
 ^^ Autorzy badania nie podali dokładnej liczby próbek moczu dostarczonych przez poszczególnych uczestników badania (11-12 próbek moczu). Wnioskodawca na potrzeby analizy przyjął, że wszyscy uczestnicy dostarczyli po 12 próbek moczu. Agencja nie uwzględniła założenia przyjętego przez wnioskodawcę i przedstawiła wyniki zgodnie z publikacją, podając jedynie odsetek negatywnych (lub pozytywnych) wyników testów próbek moczu.

n – liczba negatywnych/pozytywnych wyników testów toksykologicznych próbek moczu, N – liczba dostarczonych próbek moczu (ogółem), % - odsetek negatywnych/pozytywnych wyników testów toksykologicznych próbek moczu # Ze względu na brak konkretnych danych liczbowych nie była możliwa analiza punktu końcowego ocena ogólnego stanu zdrowia w opinii uczestników badania jak i w opinii badaczy (przedstawiono wyniki uzyskane przez Autorów badania).

Autorzy badania podali, że próbki niedostarczone do badania przez uczestników, zostały zaliczone jako negatywne wyniki testu.

Wyniki randomizowanego badania Fudala 2003 z grupą kontrolną placebo wskazują na **IS różnice** na korzyść Suboxone odnośnie:

- liczby negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność opiatów, $p < 0,001$.
- zredukowania nasilenia głodu narkotykowego (opiatowego), $p < 0,001$,
- poprawy stanu ogólnego zdrowia w ocenie uczestników badania oraz w ocenie badaczy, $p < 0,001$ (wg autorów badania była IS wyższa w grupie Suboxone).

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą pacjentów leczonych połączeniem BUP/NAL a grupą pacjentów leczonych placebo odnośnie:

- ryzyka nieukończenia fazy podwójnie zamaskowanej badania,
- pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność kokainy,
- oceny ogólnego stanu zdrowia w opinii uczestników względem oceny otrzymanej poprzednio.

Suboxone vs buprenorfina

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa buprenorfiny/naloksonu w porównaniu z buprenorfiną w populacji pacjentów uzależnionych od narkotyków opioidowych została przeprowadzona w oparciu o dwa badania: Fudala 2003 (I linia leczenia) i NCT00015028 (II linia leczenia).

W badaniu Fudala 2003 uczestnicy badania odwiedzali codziennie ośrodek podstawowej opieki zdrowotnej w celu otrzymania dawki leku, a w soboty i w niedziele przyjmowali lek w warunkach domowych.

Tabela 13. Wyniki analizy skuteczności dla porównania BUP/NAL vs BUP – odsetki pacjentów

Badania	Punkt końcowy	Grupa	n/N (%)	p	RR/RB (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)
Fudala 2003	Ryzyko nieukończenia fazy podwójnie zamaskowanej badania	BUP/NAL	16/98 (16,3)**	0,77**	RR=1,10 (0,59; 2,10)**	-
		BUP	15/101 (14,9)**			
	Negatywny wyn k testu toksykologicznego moczu na obecność opiatów #	BUP/NAL	bd/bd (17,8)^	bd	bd	bd
		BUP	bd/bd (20,7)^			
	Pozytywny wynik testu toksykologicznego moczu na obecność kokainy #	BUP/NAL	bd/bd (45)^	bd	bd	bd
		BUP	bd/bd (44)^			
NCT00605033	Ryzyko nieukończenia badania	BUP/NAL	7/143 (4,9)*	>0,05*	RR=0,60 (0,23; 1,55)	-
		BUP	8/98 (8,2)*			
	Odpowiedź na leczenie	BUP/NAL	119*/143 (83,2)	>0,05*	RB=0,94 (0,85; 1,05)	-
		BUP	86*/97 (88,7)			

* obliczenia wnioskodawcy **obliczenia własne Agencji będące korektą do obliczeń wnioskodawcy

^ nie podano dokładnej liczby próbek moczu dostarczonych przez poszczególnych uczestników badania (11-12 próbek moczu). Wnioskodawca na potrzeby analizy przyjął, że wszyscy uczestnicy dostarczyli po 12 próbek moczu. Agencja nie uwzględniła założenia przyjętego przez wnioskodawcę i przedstawiła wyn ki zgodnie z publikacją, podając jedynie odsetek negatywnych (lub pozytywnych) wyników testów próbek moczu.

n - liczba negatywnych/pozytywnych testów toksykologicznych próbek moczu, N – liczba dostarczonych próbek moczu (ogółem), % - odsetek negatywnych/pozytywnych testów toksykologicznych próbek moczu. # Ze względu na brak danych liczbowych nie była możliwa analiza punktu końcowego (przedstawiono wyniki uzyskane przez autorów badania).

W badaniu Fudala 2003 ze względu na brak danych liczbowych nie była możliwa analiza statystyczna punktu końcowego negatywny i pozytywny wynik testu toksykologicznego moczu na obecność opiatów. Nie wykazano IS różnicy pomiędzy BUP/NAL względem BUP odnośnie ryzyka nieukończenia fazy podwójnie zamaskowanej.

W badaniu NCT00605033 dla leku Suboxone w porównaniu do buprenorfiny nie wykazano IS różnic odnośnie ryzyka nieukończenia badania oraz odpowiedzi na leczenie.

Suboxone vs metadon

Porównanie BUP/NAL z MET przeprowadzono na podstawie 6 badań RCT.

Nie było możliwe przeprowadzenie metaanalizy wyników badań, m.in. ze względu na różnice w zakresie charakterystyki pacjentów, dawek leków czy czasu trwania obserwacji pacjentów.

- W badaniu Kamien 2008:
 - leczenie przeprowadzono w ambulatoryjnym ośrodku leczenia uzależnienia, a uczestnicy badania zgłaszali się do ośrodka codziennie w celu przyjęcia leku.
 - porównywano BUP/NAL (dawka buprenorfiny 8-16 mg/dobę) z MET (dawka 45-90 mg/dobę),
 - po osiągnięciu stabilizacji w leczeniu trwającej 4 tygodnie, i nie wcześniej niż po 3 miesiącach terapii, uczestnik badania otrzymywał zapas dawek leku, które samodzielnie przyjmował w soboty i niedziele w domu. Po kolejnych 4 tygodniach stabilizacji w leczeniu, uczestnik badania otrzymywał zapas dawek leku do samodzielnej dyspozycji 2 razy w tygodniu, a po kolejnych 4 tygodniach stabilizacji w leczeniu otrzymywał zapas dawek leku do samodzielnej dyspozycji 1 raz w tygodniu. W przypadku nawrotu uzależnienia, uczestnikowi badania wznawiano codzienne wydawanie leku.
- W badaniu Kakko 2007:
 - w fazie wstępnego leczenia uzależnienia jak i w przypadku nawrotu uzależnienia wydawanie leku uczestnikom odbywało się pod nadzorem,
 - po osiągnięciu stabilizacji w leczeniu trwającym 4 tyg., uczestnik otrzymywał zapas dawek leku, które samodzielnie przyjmował w soboty i w niedziele w domu. Po kolejnych tygodniach stabilizacji stopniowo zwiększano zapas dawek leku do samodzielnego stosowania,
 - porównywano interwencję stopniowaną (ang. *stepped care*), w której pacjentom w razie potrzeby zwiększano dawkę BUP/NAL do maksymalnie 32 mg/dobę (BUP), a w przypadku dalszego braku odpowiedzi zmieniano lek na MET, z terapią MET (w dawkach do 120 mg/dobę). Poniżej przedstawiono wyniki uzyskane przy założeniu, że pacjenci w grupie badanej, którzy przestali używać BUP/NAL, nie ukończyli leczenia; odstąpiono natomiast od przedstawiania wyników dostępnych jedynie dla całej grupy „stepped care”.
- W badaniu Magura 2009:
 - lek wydawano uczestnikom codziennie,
 - porównywano BUP/NAL (dawka buprenorfiny 4-32 mg/dobę) z MET (20-70 mg/dobę).
- W badaniu Saxon 2012 :
 - lek wydawano uczestnikom codziennie, a w niedziele i w święta pacjent otrzymywał lek do domu,
 - porównywano BUP/NAL (dawka buprenorfiny 2-32 mg/dobę) z MET (30-40 mg/dobę, z możliwością zwiększania o 10 mg/dobę w razie konieczności).
- W badaniu Otiaşvili 2013:
 - lek wydawany był pod nadzorem w ośrodku przez 7 dni w tygodniu,
 - porównywano BUP/NAL (średnia dawka buprenorfiny 8,5 mg/dobę) z MET (średnia dawka 39 mg/dobę).
- W badaniu Neumann 2013:
 - uczestnicy badania otrzymywali receptę na produkt łączony lub metadon, a wizyta w ośrodku była planowana w ciągu kolejnych 5-10 dni od wydania recepty,
 - porównywano BUP/NAL (dawka buprenorfiny 4-16 mg/dobę) z MET (10-60 mg/dobę).

Tabela 14 Wyniki analizy skuteczności dla porównania BUP/NAL vs MET – zmienne dichotomiczne: odsetki pacjentów

Badanie	Grupa	n/N (%)	p	RB/RR [^] (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
Ukończenie udziału w badaniu					
Kamien 2008	BUP/NAL*	14/58 (24)	> 0,05 [^]	RB=0,83 (0,47; 1,46)	-
	MET*	22/76 (29)			
Kakko 2007	BUP/NAL	17/48 (35,4) [^] / #	<0,05 [^]	RB=0,45 (0,29; 0,65)	NNH=3 (2;5)
	MET	38/48 (79,2) [^]			

Badanie		Grupa	n/N (%)	p	RB/RR [^] (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
Neumann 2013		BUP/NAL	11/26 (42,3)##	0,62##	RB=1,18 (0,61; 2,31)##	-
		MET	10/28 (35,7)##			
Saxon 2012	Populacja ogólna	BUP/NAL	340/738 (46,1) [^]	<0,05 [^]	RB=0,62 (0,57; 0,68)	NNH=4 (4;5)##
		MET	392/529 (74,1) [^]	<0,01		
	Kontynuujących leczenie > 30 dni	BUP/NAL	340/555 (61,3) [^]	<0,05 [^]	RB=0,76 (0,7; 0,82)	NNH=6 (5;8)##
		MET	427/529 (80,8) [^]	<0,01		
Saxon 2012	24 tydz.	BUP/NAL	335/340 (98,5)	>0,05 [^]	RB=1,02 (1,00; 1,05)	-
		MET	378/391 (96,7)			
	28 tydz.	BUP/NAL	283/340 (83,2)	>0,05 [^]	RB=0,96 (0,90; 1,02)	-
		MET	339/391 (86,7)			
	32 tydz.	BUP/NAL	261/340 (76,8)	<0,05 [^]	RB=0,91 (0,84; 0,98)	NNH=14 (8; 53)
		MET	330/391 (84,4)			
Otiashvili 2013	12 tydz.	BUP/NAL	35/40 (87,5)##	>0,05 [^]	RB=1,06 (0,87; 1,31)	-
		MET	33/ 40(82,5)			
	20 tydz.	BUP/NAL	33/ 40(82,5)	>0,05 [^]	RB=1,00 (0,80; 1,25)	-
		MET	33/ 40(82,5)			
Rezygnacja z leczenia (w ciągu pierwszych 30 dni)						
Saxon 2012		BUP/NAL	183/738 (24,8)	<0,05 [^]	RR=2,98 (2,20; 4,07)	NNH=7 (5; 8)
		MET	44/529 (8,3)	<0,001 [^]		
Ryzyko zakażenia wirusem HIV przez iniekcje (w ciągu ostatnich 30 dni)						
Saxon 2012###		BUP/NAL	210/340 (61,8)	<0,03##	RR=-0,89 (0,8; 0,99)	NNT=13
		MET	271/391 (69,3)			
Rezygnacja z leczenia (24 tyg.)						
Saxon 2012	Z powodu opuszczenia ≥ 14 dni leczenia	BUP/NAL	251/398 (63,1)	>0,05*	RR=0,92 (0,81; 1,0)	-
		MET	94/137 (68,6)			
	Z powodu niechęci do leczenia	BUP/NAL	102/398 (25,6)	<0,05*	RR=2,07 (1,31; 3,34)	NNH=8 (6; 18)
		MET	17/137 (12,4)	<0,01		
	Z powodu administracyjnego	BUP/NAL	14/398 (3,5)	>0,05*	RR=0,80 (0,33; 2,00)	-
		MET	6/137 (4,4)			
	Z powodu przeciwwskazań medycznych	BUP/NAL	15/398 (3,8)	>0,05*	RR=1,03 (0,40; 2,70)	-
		MET	5/137 (3,7)			
	Innych (kara więzienia, przeprowadzka)	BUP/NAL	16/398 (4,0)	<0,05*	RR=0,37 (0,19; 0,72)	NNT=15 (8; 48)
		MET	15/137 (11,0)			
Kontynuacja leczenia w fazie otwartej po zakończeniu badania						
Kamien 2008		BUP/NAL*	bd/bd (79)*	-	RB=0,87 (bd)	-
		MET*	bd/bd (91)*			
Negatywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów						
Kamien 2008		BUP/NAL*	bd/bd	0,22	bd	-
		MET*	bd/bd			
Pozytywne wyniki testów toksykologicznych moczu						

Badanie		Grupa	n/N (%)	p	RB/RR [^] (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
Otiashvili 2013	na obecność opioidów	BUP/NAL	1/431 (0,2)	<0,05* 0,03 [^]	RR=0,16 (0,02; 0,99)	NNT=81 (34; 7082)
		MET	6/406 (1,5)			
Neumann 2013	na obecność opioidów	BUP/NAL	5/13 (38,5) ^{^^}	>0,05* 0,371 [^]	RR=2,50 (0,68; 10,02)* RR=0,280 (0,042; 1,878) [^]	-
		MET	2/13 (15,4) ^{^^}			
	na obecność kokainy	BUP/NAL	2/13 (15,4) ^{^^}	>0,05* 0,478 [^]	Peto OR=8,03 (0,47; 135,95)*	-
		MET	0/13 (0) ^{^^}			
	inne	BUP/NAL	5/13 (38,5) ^{^^}	>0,05* 1,000 [^]	RR=1,00 [0,38; 2,62]* RR=1,000 [0,197; 5,068] [^]	-
		MET	0/13 (0) ^{^^}			
Stosowanie substancji odurzających w oparciu o informacje od uczestników						
Neumann 2013	na obecność opioidów	BUP/NAL	5/13 (38,5) ^{^^}	<0,05* 0,039 [^]	Peto OR=10,82 (1,60; 73,24) [^]	NNH=3 (2; 10)
		MET	0/13 (0) ^{^^}			
	na obecność alkoholu	BUP/NAL	4/13 (30,8) ^{^^}	>0,05* 0,645 [^]	RR=2,00 (0,51; 8,38)* RR=0,409 (0,060; 2,769) [^]	-
		MET	2/13 (15,4) ^{^^}			
	inne	BUP/NAL	5/13 (38,5) ^{^^}	>0,05* 0,673 [^]	RR=1,67 (0,54; 5,46)* RR=0,48 (0,087; 2,645) [^]	-
		MET	3/13 (23,1) ^{^^}			
Pomyślne przejście fazy indukcji leczenia						
Kamien 2008		BUP/NAL*	bd	> 0,05	bd	-
		MET*	bd			
Ryzyko nieukończenia udziału w badaniu						
Magura 2009	W trakcie pobytu w więzieniu	BUP/NAL	2/60 (3,3) [^]	<0,05* <0,05	RR=0,21 (0,05; 0,80)	NNT=8 (4; 44)
		MET	9/56 (16,1) [^]			
	Po wypuszczeniu na wolność	BUP/NAL	17/60 (28,3) [^]	>0,05	0,88 (0,51; 1,53)	-
		MET	18/56 (32,1) [^]			
Ukończenie leczenia w więzieniu						
Magura 2009		BUP/NAL	49/60 (82) [^]	>0,05 [^]	RB=1,09 (0,90; 1,34)	-
		MET	42/56 (75) [^]	>0,05		
Zgłoszenie się w wyznaczonym ośrodku do dalszego leczenia po wypuszczeniu na wolność						
Magura 2009		BUP/NAL**	29/53 (48) [^]	>0,05 [^]	RB=3,38 (1,76; 6,80)	NNT=3 (3;3)
		MET	8/56 (14) [^]	<0,001		
Zamiar kontynuacji leczenia po wypuszczeniu na wolność						
Magura 2009		BUP/NAL***	56/57(93) [^]	<0,05 [^]	RB=2,09 (1,60; 2,90)	NNT=3 (2; 3)
		MET	25/56 (44) [^]	<0,001		
Zgłoszenie się w ośrodku leczenia po wypuszczeniu na wolność						
Magura 2009		BUP/NAL****	29/62 (48) [^]	<0,05 [^]	RB=2,08 (1,24; 3,62)	NNT=4 (3; 14)
		MET	13/56 (23) [^]	<0,005		
Ponowne skazanie na karę więzienia						

Badanie	Grupa	n/N (%)	p	RR/RR [^] (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
Magura 2009	BUP/NAL	24/60 (40) [^]	>0,05 [^]	RR=0,80 [0,53; 1,20]	-
	MET	28/56 (50) [^]	>0,05		
Stosowanie heroiny lub opioidów nieprzepisanych na receptę po wypuszczeniu na wolność					
Magura 2009	BUP/NAL	23/43 (53) [^]	>0,05 [^]	RR=0,81 (0,56; 1,17)	-
	MET	25/38 (66) [^]	>0,05		
Aresztowanie za przestępstwo przeciw mieniu					
Magura 2009	BUP/NAL	11/42 (53) [^]	>0,05 [^]	RR=1,39 (0,62; 3,19)	-
	MET	7/38 (18) [^]	>0,05		
Aresztowanie za posiadanie narkotyków					
Magura 2009	BUP/NAL	6/42 (14) [^]	>0,05 [^]	RR=0,59 (0,24; 1,45)	-
	MET	9/38 (24) [^]	>0,05		
Aresztowanie za przestępstwo z użyciem przemocy					
Magura 2009	BUP/NAL	0/42 (0) [^]	-	-	-
	MET	0/38 (0) [^]			

[^] wartości obliczone przez wnioskodawcę

^{^^} dane dotyczą uczestników zrandomizowanych do danej grupy, spośród których część zaczęła stosować alternatywny lek w trakcie badania (2 w grupie BUP/NAL przeszło na leczenie MET, 3 w grupie MET przeszło na leczenie BUP/NAL)

łącznie 37 pacjentów ukończyło badanie, 17 którzy byli leczeni wyłącznie BUP/NAL i 20 którzy w trakcie badania rozpoczęli leczenie MET ## wartość skorygowana przez Agencję (lub zmiana parametru NNT/NNH)

w ramach publikacji Woody 2014 (włączona przez wnioskodawcę wraz z uzupełnieniem do wymagań minimalnych). ryzyko podejmowania zachowań seksualnych w ciągu ostatnich 30 dni (>1 partnera, brak stosowania antykoncepcji)

* wynik w tabeli przedstawiony dla maksymalnych analizowanych dawek BUP/NAL oraz MET 16 mg/dobę+4 mg/dobę vs MET w dawce 90 mg/dobę. Pozostałe analizowane dawki leków: BUP/NAL w dawce 8 mg/dobę+2 mg/dobę vs MET w dawce 45 mg/dobę, BUP/NAL w dawce 8 mg/dobę+2 mg/dobę vs MET w dawce 90 mg/dobę, BUP/NAL w dawce 16 mg/dobę+4 mg/dobę vs MET w dawce 45 mg/dobę (wyniki nieistotne statystycznie dla każdego analizowanego punktu końcowego). ** 7 z 60 uczestników z grupy leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem nie zostało przyporządkowanych do określonych ośrodków leczenia z powodu błędów administracyjnych. *** 3 uczestników nie odpowiedziało na to pytanie. **** 5 uczestników z grupy kontrolnej leczonej metadonem zgłosiło się w ośrodku, w którym leczono buprenorfiną.

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności dla porównania BUP/NAL vs MET – wyniki dla zmiennych ciągłych w formie mediany oraz zakresu obserwowanych wartości lub średniej i odchylenia standardowego

Punkt końcowy	Grupa	N (średnia ± SD)	MD (95% CI)*	p	NNT/NNH (95% CI)
Przestrzeganie zaleceń dotyczących przyjmowania leków [średnia ± SE]					
Kamien 2008	BUP/NAL*	bd 37,5 ± 5,6	bd	bd	-
	MET*	bd 44,3 ± 4,9	bd		
Stosowanie heroiny lub opioidów nieprzepisanych na receptę w ciągu ostatnich 30 dni [dni] [średnia ± SD]					
Magura 2009	BUP/NAL	43 (13,70±14,30)	-0,70 (-6,76; 5,36)	>0,05* >0,05 [^]	-
	MET	38 (14,40±13,40)			

Leczenie substytucyjne uzależnienia od narkotyków opioidowych

Punkt końcowy		Grupa	N (średnia ± SD)	MD (95% CI)*	P	NNT/NNH (95% CI)
Czas trwania leczenia w więzieniu [dzień] [mediana]						
Magura 2009	BUP/NAL		60 (23,2)	-	p<0,05	-
	MET		56 (31,8)			
Aresztowanie po wypuszczeniu na wolność [n] [średnia ± SD]						
Magura 2009	BUP/NAL		42 (0,69±0,95)	-0,02 (-0,40; 0,36)	>0,05 [^]	-
	MET		38 (0,71±0,77)			
Kontynuacja leczenia w ramach badania (retencja) [dzień] [średnia ± SD]						
Saxon 2012	Populacja ogólna	BUP/NAL	738 103,8 ± 66,9	-37,5 (-44,28; -30,72)	<0,05* <0,01 [^]	-
		MET	529 141,3 ± 50,8			
	Kontynuujących leczenie > 30 dni	BUP/NAL	555 133,3 ± 49,2	-19,5 (-24,60; -14,40)	<0,05* <0,01 [^]	-
		MET	529 152,8 ± 34,8			
Czas kontynuacji leczenia [dzień] [średnia ± SD]						
Saxon 2012	BUP/NAL		740 (18,50±12,70)	-7,30 (-8,60; -6,00)	<0,05* <0,0001 [^]	-
	MET		529 (25,80±10,00)			
Czas trwania leczenia [dzień] [średnia ± SD]						
Otiashvili 2013	BUP/NAL		40 (88,8 ± 26,6)	3,4 (-10,03; 16,83)	>0,05* 0,6 [^]	-
	MET		40 (85,4 ± 34,2)			
Liczba odbytych sesji poradnictwa						
Otiashvili 2013	BUP/NAL		40 (13,8 ± 5,4)	0,0 (-2,32; 2,32)	>0,05* 0,96 [^]	-
	MET		40 (13,8 ± 5,2)			
Ocena nasilenia bólu w skali NRS [średnia % zmiana ± SD]^{^^}						
Neumann 2013	BUP/NAL		13 (87,4 ± 33,4)	-1,2 (-23,72; 21,32)	>0,05* 0,918 [^]	-
	MET		13 (88,6 ± 24,5)			
Ocena nasilenia bólu w skali NRS [średnia ± SD]^{^^}						
Neumann 2013	BUP/NAL		13 (5,6 ± 2,5)	0,2 (-1,28; 1,68)	>0,05* 0,043[^]	-
	MET		13 (5,4 ± 1,1)			
Ocena funkcjonowania w skali NRS [średnia % zmiana]^{^^}						
Neumann 2013	BUP/NAL		13 (121,9 ± 63,9)	8,1 (-40,49; 56,69)	>0,05* 0,787 [^]	-
	MET		13 (113,8 ± 62,5)			
Ocena funkcjonowania [średnia ± SD]^{^^}						
Neumann 2013	BUP/NAL		13 (5,3 ± 2,0)	0,3 (-1,13; 1,73)	>0,05* 0,665 [^]	-
	MET		13 (5,0 ± 1,7)			

* wartość obliczona przez wnioskodawcę [^]wartość podana przez autorów publikacji ^{^^} dane dotyczą uczestników zrandomizowanych do danej grupy; część uczestników zaczęła stosować alternatywny lek w trakcie badania (2 w grupie BUP/NAL przeszło na leczenie MET, 3 w grupie MET przeszło na leczenie BUP/NAL)

W badaniach, w których pacjenci otrzymywali Suboxone codziennie pod nadzorem w ośrodku, a w przypadku stabilizacji w leczeniu zwiększano zapas dawek leku do samodzielnego stosowania (Kamien 2008, Kakko 2007, Saxon 2012) wykazano **IS różnice na korzyść** Suboxone vs MET odnośnie:

- rezygnacji z leczenia z powodu kary więzienia lub przeprowadzki w okresie obserwacji wynoszącym 24 tyg. RR= (0,19; 0,72),

- ryzyka infekcji wirusem HIV w wyniku iniekcji ($p < 0,03$) $RR = 0,89$ (0,8; 0,99)

Natomiast wykazano **IS różnice na niekorzyść** Suboxone vs MET, odnośnie:

- ukończenia udziału w badaniu - mniejszy odsetek uczestników z grupy badanej leczonej produktem łączonym BUP/NAL ukończył udział w badaniu w porównaniu do grupy kontrolnej leczonej metadonem:
 - w badaniu Saxon 2012 w populacji ogólnej $RB = 0,62$ (0,57; 0,68), jak i w populacji uczestników badania kontynuujących leczenie ponad 30 dni 0,76 (0,70; 0,82) $p < 0,05$,
 - w 32. tygodniu obserwacji w badaniu Saxon 2012 $RB = 0,91$ (0,84; 0,98) $p < 0,05$,
 - w badaniu Kakko 2007 $RB = 0,45$ (0,29; 0,65) $p < 0,05$,
- kontynuacji leczenia - prawdopodobieństwo było istotnie statystycznie mniejsze w grupie uczestników leczonych BUP/NAL zarówno w populacji ogólnej jak i w populacji pacjentów kontynuujących leczenie ponad 30 dni ($p < 0,01$), czasu kontynuacji leczenia – średni czas kontynuacji leczenia był krótszy w grupie badanej ($p < 0,0001$),
- rezygnacji z leczenia z powodu niechęci do leczenia w okresie obserwacji wynoszącym 24 tyg. $RR = 2,07$ (1,31; 3,34).

W grupie pacjentów otrzymujących Suboxone 7 dni w tygodniu pod nadzorem (badania Magura 2009, Otiashvili 2013) wykazano **IS różnice na korzyść** Suboxone vs MET odnośnie:

- pozytywnych wyników testu toksykologicznego moczu (na obecność opioidów) $RR = 0,16$ (0,02; 0,99)
- zgłoszenia się do dalszego leczenia w wyznaczonych ośrodkach leczenia uzależnienia po wypuszczeniu na wolność, $RB = 3,38$ (1,76; 6,80),
- zamiaru kontynuowania leczenia po wypuszczeniu na wolność, $RB = 2,09$ (1,60; 2,90), $p < 0,05$,
- zgłoszenia się do ośrodka leczenia uzależnienia po wypuszczeniu na wolność, $RB = 2,08$ (1,24; 3,62), $p < 0,05$,
- ryzyka rezygnacji z leczenia w czasie pobytu w więzieniu, $RR = 0,21$ (0,005; 0,80),

W grupie pacjentów otrzymujących Suboxone na receptę (Neumann 2013) vs MET wykazano, że **IS większy odsetek pacjentów stosował opioidy** na podstawie informacji pochodzących od samych uczestników badania Peto $OR = 10,82$ (1,60; 73,24).

Dla pozostałych punktów końcowych nie wykazano IS różnic między grupami otrzymującymi Suboxone względem metadonu.

Suboxone w różnych schematach terapeutycznych

Skuteczność połączenia buprenorfiny z naloksonem wydawanej i/lub przyjmowanej pod nadzorem specjalisty w porównaniu do przyjmowania terapii bez nadzoru w populacji pacjentów uzależnionych od opioidów oceniano w 4 badaniach randomizowanych. W badaniu:

- Fiellin 2006 – uczestnicy badania byli podzieleni na 3 grupy w zależności od częstotliwości wydawania leków w ciągu tygodnia przez pielęgniarkę: grupa I – standardowe leczenie z rozdawaniem zapasu leków 1 raz na tydzień, grupa II – standardowe leczenie z rozdawaniem zapasu leków 3 razy na tydzień, grupa III – zintensyfikowane leczenie (2x dłuższe sesje z zakresu poradnictwa dot. leczenia uzależnienia) z rozdawaniem zapasu leków 3 razy na tydzień.
- Amass 2001 – uczestnicy badania zostali zrandomizowani do 3 grup: w grupie I uczestnicy otrzymywali codziennie 1 tabletkę BUP/NAL w ośrodku, w grupie II uczestnicy otrzymywali leki 3 razy na tydzień i przyjmowali je na miejscu w ośrodku, w grupie III uczestnicy otrzymywali leki 3 razy na tydzień, 1 dawkę przyjmowali na miejscu w ośrodku (w poniedziałki, środy i piątki), a pozostałe dawki zabierali do domu (w poniedziałki i środy otrzymywali 1 tabletkę leku, a w piątki 2 tabletki, które zabierali do domu i przyjmowali w kolejnych dniach).
- Gunderson 2010 - w grupie badanej uczestnikom wydawano leki w ośrodku i na miejscu je przyjmowali, a w grupie kontrolnej uczestnicy sami realizowali recepty i przyjmowali leki w warunkach domowych.
- Bell 2007 – uczestnicy badania byli podzieleni na 2 grupy. W grupie badanej uczestnikom wydawano leki codziennie lub co 2-3 dni w specjalistycznym, ambulatoryjnym ośrodku leczenia uzależnienia

(nadzorowane dawkowanie leku), a w grupie kontrolnej uczestnikom badania przekazywano zapas leków 1 raz na tydzień i przyjmowali oni je w warunkach domowych (nienadzorowane dawkowanie leków).

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności dla porównania BUP/NAL vs różne schematy terapeutyczne – odsetki pacjentów

Badanie	Grupa BUP/NAL	n/N (%)	p*	RR/RB* (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
Nie ukończenie udziału w badaniu					
Fiellin 2006	Grupa I 1 x tydz. (ośrodek)	27/54 (50,0)*	>0,05	RR=0,85 (0,59; 1,20)	-
	Grupa II 3 x tydz. (ośrodek)	33/56 (50,0)**			
Amass 2001	Grupa I 8 mg+2 mg 1 x dobę (w ośrodku)	5/bd (bd)	bd	bd	bd
	Grupa II 16/24 mg+4/6 mg 2/3 x tydzień (w ośrodku)	3/bd (bd)			
	Grupa II 8 mg+2 mg 1x dobę (w ośrodku/w domu)	3/bd (bd)			
Ukończenie udziału w badaniu					
Fiellin 2006	Grupa I 1 x tydz. (ośrodek)	26*/54 (48)	>0,05	RB=1,12 (0,75; 1,70)	-
	Grupa II 3 x tydz. (ośrodek)	24*/56 (43)			
Bell 2007	Grupa BUP/NAL (nadzór)	49/61 (80)	>0,05	RB=1,08 (0,89; 1,34)	-
	Grupa BUP/NAL (brak nadzoru)	43/58 (74)			
Skierowanie na inne leczenie					
Fiellin 2006	Grupa I 1 x tydz. (ośrodek)	6/54 (11)	>0,05	RR=1,24 (0,43; 3,65)	-
	Grupa II 3 x tydz. (ośrodek)	5/56 (9)			
Uczestnicy z ≥1 pozytywnym wynikiem testu toksykologicznego moczu na obecność kokainy					
Fiellin 2006	Grupa I 1 x tydz. (ośrodek)	31/54 (57)	>0,05	RR=1,15 (0,81; 1,64)	-
	Grupa II 3 x tydz. (ośrodek)	28/56 (50)			
Kontynuacja leczenia (retencja)					
Bell 2007	Grupa BUP/NAL (nadzór)	37/61 (61)	>0,05* 0,84^	RB=1,07 (0,79; 1,45)	-
	Grupa BUP/NAL (brak nadzoru)	33/58 (57)			
Nie stosowanie heroiny w ciągu 1 miesiąca przed końcem badania					
Bell 2007	Grupa BUP/NAL (nadzór)	22/49 (45)	>0,05 0,14^	RB=0,74 (0,50; 1,10)	-
	Grupa BUP/NAL (brak nadzoru)	26/43 (61)			
Abstynencja od heroiny					
Bell 2007	Grupa BUP/NAL (nadzór)	bd/60 (bd)	-	RB=0,97 (bd)	-
	Grupa BUP/NAL (brak nadzoru)	bd/62 (bd)			
Pomyślna indukcja leczenia w 1. Tygodniu					
Gunderson 2010	Grupa BUP/NAL (nadzór)	6/10 (60)	>0,05	RR=1,00 (0,47; 2,14)	-
	Grupa BUP/NAL (brak nadzoru)	6/10 (60)			
Stabilizacja leczenia w 4. tygodniu leczenia					
Gunderson 2010	Grupa BUP/NAL (nadzór)	3/10 (30)	>0,05	RR= 1,00 (0,28; 3,60)	-
	Grupa BUP/NAL (brak nadzoru)	3/10 (30)			
Przedłużające się objawy odstawienia					
Gunderson 2010	Grupa BUP/NAL (nadzór)	4/10 (40)	>0,05	RR=1,00 (0,35; 2,90)	-
	Grupa BUP/NAL (brak nadzoru)	4/10 (40)			
Pozytywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów					
Amass 2001	Grupa I 8 mg+2 mg 7 x tydzień (w ośrodku)	44*/117 (38)	>0,05	RR=0,83 (0,61; 1,13)	-
	Grupa II 16/24 mg+4/6 mg 2/3x tydzień (w ośrodku)	53*/117 (45)			
Amass 2001	Grupa I 8 mg+2 mg 7 x tydzień (w ośrodku)	44*/117 (38)	>0,05	RR=0,80 (0,59; 1,08)	-
	Grupa III 8 mg+2 mg (2/3x tydzień w ośrodku/ 5/4 3x tydzień domu)	55*/117 (47)			
Amass 2001	Grupa II 16/24 mg+4/6 mg 2/3x tydzień (w ośrodku)	53*/117 (45)	>0,05	RR=0,96 (0,73; 1,27)	-
	Grupa III 8 mg+2 mg (2/3x tydzień w ośrodku/ 5/4 3x tydzień domu)	55*/117 (47)			
Pozytywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność kokainy					
Amass 2001	Grupa I 8 mg+2 mg 7 x tydzień (w ośrodku)	bd/bd (21)	NS	-	-
	Grupa II 16/24 mg+4/6 mg 2/3x tydzień	bd/bd (18)			

Leczenie substytucyjne uzależnienia od narkotyków opioidowych

Badanie	Grupa BUP/NAL	n/N (%)	p*	RR/RB* (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
	(w ośrodku)				
Amass 2001	Grupa I 8 mg+2 mg 7 x tydzień (w ośrodku)	bd/bd (21)	NS	-	-
	Grupa III 8 mg+2 mg (2/3x tydzień w ośrodku/ 5/4 3x tydzień domu)	bd/bd (11)			
Amass 2001	Grupa II 16/24 mg+4/6 mg 2/3x tydzień (w ośrodku)	bd/bd (18)	NS	-	-
	Grupa III 8 mg+2 mg (2/3x tydzień w ośrodku/ 5/4 3x tydzień domu)	bd/bd (11)			
Pozytywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność amfetaminy					
Amass 2001	Grupa I 8 mg+2 mg 7 x tydzień (w ośrodku)	bd/bd (12)	NS	-	-
	Grupa II 16/24 mg+4/6 mg 2/3x tydzień (w ośrodku)	bd/bd (10)			
Amass 2001	Grupa I 8 mg+2 mg 7 x tydzień (w ośrodku)	bd/bd (12)	NS	-	-
	Grupa III 8 mg+2 mg (2/3x tydzień w ośrodku/ 5/4 3x tydzień domu)	bd/bd (9)			
Amass 2001	Grupa II 16/24 mg+4/6 mg 2/3x tydzień (w ośrodku)	bd/bd (10)	NS	-	-
	Grupa III 8 mg+2 mg (2/3x tydzień w ośrodku/ 5/4 3x tydzień domu)	bd/bd (9)			
Pozytywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność kanabinoidów					
Amass 2001	Grupa I 8 mg+2 mg 7 x tydzień (w ośrodku)	bd/bd (37)	NS	-	-
	Grupa II 16/24 mg+4/6 mg 2/3x tydzień (w ośrodku)	bd/bd (44)			
Amass 2001	Grupa I 8 mg+2 mg 7 x tydzień (w ośrodku)	bd/bd (37)	NS	-	-
	Grupa III 8 mg+2 mg (2/3x tydzień w ośrodku/ 5/4 3x tydzień domu)	bd/bd (31)			
Amass 2001	Grupa II 16/24 mg+4/6 mg 2/3x tydzień (w ośrodku)	bd/bd (44)	NS	-	-
	Grupa III 8 mg+2 mg (2/3x tydzień w ośrodku/ 5/4 3x tydzień domu)	bd/bd (31)			
Pozytywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność benzodiazepin					
Amass 2001	Grupa I 8 mg+2 mg 7 x tydzień (w ośrodku)	bd/bd (24)	NS	-	-
	Grupa II 16/24 mg+4/6 mg 2/3x tydzień (w ośrodku)	bd/bd (36)			
Amass 2001	Grupa I 8 mg+2 mg 7 x tydzień (w ośrodku)	bd/bd (24)	NS	-	-
	Grupa III 8 mg+2 mg (2/3x tydzień w ośrodku/ 5/4 3x tydzień domu)	bd/bd (23)			
Amass 2001	Grupa II 16/24 mg+4/6 mg 2/3x tydzień (w ośrodku)	bd/bd (36)	NS	-	-
	Grupa III 8 mg+2 mg (2/3x tydzień w ośrodku/ 5/4 3x tydzień domu)	bd/bd (23)			
Pozytywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność barbituranów					
Amass 2001	Grupa I 8 mg+2 mg 7 x tydzień (w ośrodku)	bd/bd (12)	NS	-	-
	Grupa II 16/24 mg+4/6 mg 2/3x tydzień (w ośrodku)	bd/bd (13)			
Amass 2001	Grupa I	bd/bd (12)	NS	-	-

Leczenie substytucyjne uzależnienia od narkotyków opioidowych

Badanie	Grupa BUP/NAL	n/N (%)	p*	RR/RB* (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
	8 mg+2 mg 7 x tydzień (w ośrodku)				
	Grupa III 8 mg+2 mg (2/3x tydzień w ośrodku/ 5/4 3x tydzień domu)	bd/bd (6)			
Amass 2001	Grupa II 16/24 mg+4/6 mg 2/3x tydzień (w ośrodku)	bd/bd (13)	NS	-	-
	Grupa III 8 mg+2 mg (2/3x tydzień w ośrodku/ 5/4 3x tydzień domu)	bd/bd (6)			
Preferencje uczestników względem opcji leczenia					
Amass 2001	Grupa I 8 mg+2 mg 7 x tydzień (w ośrodku)	bd /13 (67)	NS	-	-
	Grupa II 16/24 mg+4/6 mg 2/3x tydzień (w ośrodku)	bd /13 (77)			
Amass 2001	Grupa I 8 mg+2 mg 7 x tydzień (w ośrodku)	bd /13 (67)	NS	-	-
	Grupa III 8 mg+2 mg (2/3x tydzień w ośrodku/ 5/4 3x tydzień domu)	bd /13 (85)			
Amass 2001	Grupa II 16/24 mg+4/6 mg 2/3x tydzień (w ośrodku)	bd /13 (77)	NS	-	-
	Grupa III 8 mg+2 mg (2/3x tydzień w ośrodku/ 5/4 3x tydzień domu)	bd /13 (85)			

* wartości obliczone przez autorów analizy ** wartość skorygowana przez Agencję ^ wartość p podana w publikacji; W badaniu Amass 2001 jako liczbę N podano liczbę dostarczonych próbek moczu (ogółem), % - odsetek pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu. W przypadku nie wystąpienia określonego punktu końcowego w jednej z grup, wyniki obliczono za pomocą Peto OR. nie podano dokładnej liczby próbek moczu dostarczonych przez poszczególnych uczestników badania (11-12 próbek moczu). Wnioskodawca na potrzeby analizy przyjął, że wszyscy uczestnicy dostarczyli po 12 próbek moczu. Agencja nie uwzględniła założenia przyjętego przez wnioskodawcę i przedstawiła wyniki zgodnie z publikacją, podając jedynie odsetek negatywnych (lub pozytywnych) wyników testów próbek moczu.

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności dla porównania BUP/NAL vs różne schematy terapeutyczne

Badanie	Grupa	N (średnia [95% CI])	MD (95% CI)*	P	NNT/NNH (95% CI)*
Negatywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów [%] *					
Fiellin 2006	Grupa I 1 x tydz. (ośrodek)	54 (44,00 [34; 53])	-	-	-
	Grupa II 3 x tydz. (ośrodek)	56 (40,00 [31; 50])			
Negatywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność kokainy [%] *					
Fiellin 2006	Grupa I 1 x tydz. (ośrodek)	54 (75,50 [66,4; 84,7])	-	-	-
	Grupa II 3 x tydz. (ośrodek)	56 (71,10 [62,3; 79,9])			
Maksymalny czas trwania abstynencji od opioidów [tygodnie] *					
Fiellin 2006	Grupa I 1 x tydz.	54 (67,00 [5,0; 8,3])	-	-	-
	Grupa II 3 x tydz.	56 (5,70 [4,0; 7,3])			
Czas trwania udziału w badaniu [dni]					
Fiellin 2006	Grupa I 1 x tydz. (ośrodek)	54 (120,00 [105; 134])	-	*	-
	Grupa II 3 x tydz. (ośrodek)	56 (115,00 [101; 128])			
Bell 2007	Grupa BUP/NAL (nadzór)	61 (68,00 [59,6; 76,4])	-	>0,05**	-
	Grupa BUP/NAL (brak nadzoru)	58 (70,10 [62,4; 77,9])			
Ocena zadowolenia z leczenia**					
Fiellin 2006	Grupa I 1 x tydz. (ośrodek)	54 (85,20 [82,5; 88,0])	-	p=0,04**	-
	Grupa II 3 x tydz. (ośrodek)	56 (80,30 [77,6; 83,0])			
Stosowanie się do zaleceń leczenia produktem łączonym buprenorfina/nalokson [dni %] *					
Fiellin 2006	Grupa I 1 x tydz.	54	-	-	-

Badanie	Grupa	N (średnia [95% CI])	MD (95% CI)*	P	NNT/NNH (95% CI)*
	(ośrodek)	(75,00 [68; 81])			
	Grupa II 3 x tydz. (ośrodek)	56 [73,00 [67; 79]]			
Redukcja stosowania heroiny w trakcie badania [dni]					
Bell 2007	Grupa BUP/NAL (nadzór)	61 (22,00 [24,3; 19,7])	-	0,13 [^]	-
	Grupa BUP/NAL (brak nadzoru)	58 (18,50 [21,8; 15,3])			

*brak możliwości obliczenia parametru MD, wartości p i parametru NNT/NNH ze względu na brak wartości SD/SE w publikacji ** wartość podana przez autorów publikacji ^ brak danych dotyczących wartości SD/SE w poszczególnych grupach nie pozwolił wykonać obliczeń i określić wartości p. ^^ uczestnicy stosowali porównywalne ($p > 0,05$) pod względem wielkości dobowej dawki buprenorfiny w połączeniu z naloksonem w 1. dniu indukcji, w 2., 4. i 8. tygodniu. W 3. tygodniu dobową dawkę buprenorfiny w połączeniu z naloksonem była istotnie statystycznie ($p < 0,05$) niższa w grupie leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ośrodku podstawowej opieki zdrowotnej pod nadzorem w porównaniu do grupy leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w domu bez nadzoru.

Na podstawie wyników badań porównujących stosowanie Suboxone w różnych schematach terapeutycznych **wykazano IS różnice w:**

- ocenie zadowolenia z leczenia ($p = 0,04$), tj. wykazano, że większe zadowolenie odczuwali uczestnicy z grupy I leczeni w ramach standardowej terapii uzależnienia i otrzymujący leki 1 raz na tydzień w porównaniu do uczestników z grupy II leczonych w ramach standardowej terapii uzależnienia i otrzymujący leki 3 razy na tydzień,
- odsetek pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność:
 - kokainy tj. wykazano większy odsetek pozytywnych wyników testu moczu w grupie pacjentów otrzymujących lek codziennie w ośrodku w dawce 8+2 mg w porównaniu do pacjentów otrzymujących lek w ośrodku i w domu w dawce 8+2 mg (RR=1,92 (1,05; 3,56)),
 - kanabinoide tj. wykazano większy odsetek pozytywnych wyników testu moczu w grupie pacjentów otrzymujących lek co 2/3 dzień w ośrodku w dawce 16/24 mg + 4/6 mg w porównaniu do pacjentów otrzymujących lek w ośrodku i w domu w dawce 8+2 mg (RR=1,42 (1,01; 2,00)),
 - beznodiazepin tj. wykazano mniejszy odsetek pozytywnych wyników testu moczu w grupie pacjentów otrzymujących lek codziennie w ośrodku w dawce 8+2 mg w porównaniu do pacjentów otrzymujących lek co 2/3 dzień w ośrodku w dawce 16/24 mg + 4/6 mg (RR=0,67 (0,44; 0,99)) oraz większy odsetek pozytywnych wyników testu moczu w grupie pacjentów otrzymujących lek co 2/3 dzień w ośrodku w dawce 16/24 mg + 4/6 mg w porównaniu do pacjentów otrzymujących lek w ośrodku lub w domu 8+2 mg (RR=1,56 (1,04; 2,35)).

Przeprowadzona analiza **nie wykazała istotnych statystycznie różnic** ($p < 0,05$) pomiędzy miejscem (ośrodek/dom) i/lub częstością wydawania leku w ciągu tygodnia w grupach leczonych połączeniem BUP/NAL dla punktów końcowych dotyczących odsetka pacjentów, którzy:

- nie ukończyli udziału w badaniu (Fiellin 2006),
- ukończyli udział w badaniu (Fiellin 2006, Bell 2007),
- zostali skierowani na inne leczenie (Fiellin 2006),
- kontynuowali leczenie (retencja) (Bell 2007),
- nie stosowali heroiny w ciągu 1 miesiąca przed końcem badania (Bell 2007),

oraz dla punktów końcowych:

- odsetek próbek moczu bez śladów obecności opioidów (Fiellin 2006),
- odsetek próbek moczu bez śladów obecności kokainy (Fiellin 2006),
- odsetek próbek moczu bez śladów obecności barbituranów (Amass 2001),
- liczba tygodni trwania w abstynencji od opioidów zgłaszanych przez uczestników badania (Fiellin 2006),
- czas trwania udziału uczestników w badaniu (m.in. nie spełnienie kryteriów przejścia na inne leczenie, nie przerwanie leczenia na dłużej niż 1 tydzień lub nie opuszczenie sesji poradnictwa więcej niż 3 razy) (Fiellin 2006, Bell 2007),
- średni odsetek dni, w czasie których uczestnicy stosowali się do zaleceń leczenia połączeniem buprenorfiny z naloksonem (Fiellin 2006),

- zadowolenie z leczenia w 12. tygodniu trwania badania (Fiellin 2006),
- średnia redukcja liczby dni, w czasie których uczestnicy stosowali heroinę (Bell 2007),
- preferencji uczestników badania względem poszczególnych opcji leczenia (Amass 2001).

Wyniki analizy bezpieczeństwa

Suboxone vs placebo

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki randomizowanego badania klinicznego Fudala 2003 porównującego BUP/NAL vs PLC dotyczące działań niepożądanych występujących u co najmniej 5% pacjentów.

Tabela 18. Wyniki analizy bezpieczeństwa BUP/NAL vs PLC (Fudala 2003)

Parametr	Interwencja	n/N (%)	p	RR (95% CI), p	NNT/NNH [95% CI]*
działania niepożądane występujące u co najmniej 5% pacjentów faza podwójnie zamaskowanej badania					
Ból głowy	BUP/NAL	39/107 (36,4)	<0,05* 0,08 [^]	1,63 [1,06; 2,51]	NNH=8 [4; 56]
	PLC	24/107 (22,4)			
Zespół odstawienia	BUP/NAL	27/107 (25,2)	>0,05* 0,008 [^]	0,68 [0,45; 1,01]	
	PLC	40/107 (37,4)			
Ból	BUP/NAL	24/107 (22,4)	>0,05* 0,74 [^]	1,20 [0,71; 2,03]	
	PLC	20/107 (18,7)			
Bezsenność	BUP/NAL	15/107 (14,0)	>0,05* 0,37 [^]	0,88 [0,47; 1,66]	
	PLC	17/107 (15,9)			
Nudności	BUP/NAL	16/107 (15,0)	>0,05* 0,73 [^]	1,33 [0,67; 2,65]	
	PLC	12/107 (11,2)			
Pocenie się	BUP/NAL	15/107 (14,0)	>0,05* 0,70 [^]	1,36 [0,67; 2,80]	
	PLC	11/107 (10,3)			
Bóle podbrzusza	BUP/NAL	12/107 (11,2)	>0,05* 0,37 [^]	1,71 [0,72; 4,09]	
	PLC	7/107 (6,5)			
Nieżyt nosa	BUP/NAL	5/107 (4,7)	<0,05* 0,09 [^]	0,36 [0,14; 0,91]	NNT=12 [6; 120]
	PLC	14/107 (13,1)			
Biegunka	BUP/NAL	4/107 (3,7)	<0,05* 0,005 [^]	0,25 [0,09; 0,68]	NNT=9 [6; 28]
	PLC	16/107 (15,0)			
Zakażenie	BUP/NAL	6/107 (5,6)	>0,05* 0,24 [^]	0,86 [0,31; 2,36]	
	PLC	7/107 (6,5)			
Dreszcze	BUP/NAL	8/107 (7,5)	>0,05* 1,00 [^]	1,00 [0,40; 2,49]	
	PLC	8/107 (7,5)			
Zaparcia	BUP/NAL	13/107 (12,1)	<0,05* 0,03 [^]	4,33 [1,37; 13,92]	NNH=11 [6; 40]
	PLC	3/107 (2,8)			
Bóle pleców	BUP/NAL	4/107 (3,7)	<0,05* 0,12 [^]	0,33 [0,12; 0,94]	NNT=14 [7; 220]
	PLC	12/107 (11,2)			
Rozszerzenie naczyń krwionośnych lub zaczerwienienie	BUP/NAL	10/107 (9,3)	>0,05* 0,28 [^]	1,43 [0,58; 3,52]	
	PLC	7/107 (6,5)			
Wymioty	BUP/NAL	8/107 (7,5)	>0,05* 0,66 [^]	1,60 [0,57; 4,53]	
	PLC	5/107 (4,7)			
Osłabienie	BUP/NAL	7/107 (6,5)	>0,05* 0,87 [^]	1,00 [0,38; 2,65]	
	PLC	7/107 (6,5)			

*obliczenia wnioskodawcy, ^ wartości p podana w publikacji dotyczące równoczesnego porównania BUP/NAL vs BUP vs PLC

Dodatkowo w badaniu oceniano występowanie działań niepożądanych w analizowanych grupach. Łącznie w badaniu w odnotowano 14 ciężkich działań niepożądanych u 13 uczestników: 4 przypadki w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem oraz 7 przypadków w grupie kontrolnej otrzymującej placebo (3 przypadki w trzeciej grupie, którzy stosowali BUP). Autorzy badania nie stwierdzili istotnych statystycznie różnic w odsetku działań niepożądanych występujących w poszczególnych grupach: w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem 78%, a w grupie kontrolnej otrzymującej placebo 80%. Nie stwierdzono również istotnych statystycznie ($p > 0,05$) zmian w wynikach badań EKG oraz badań laboratoryjnych w grupie pacjentów stosujących BUP/NAL w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej PLC.

W zakresie profilu bezpieczeństwa połączenie BUP/NAL w porównaniu do placebo:

- **istotnie statystycznie** częściej wywoływało: ból głowy, zaparcia,
- **istotnie statystycznie** rzadziej wywoływało: nieżyt nosa, biegunkę, bóle pleców,

W okresie obserwacji wynoszącym 4 tygodnie nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania działań niepożądanych ($p > 0,05$) w zakresie zespołu odstawienia, bólu, bezsenności, nudności, pocenie się, bólów podbrzusza, zakażeń, dreszczy, rozszerzenia naczyń krwionośnych lub zaczerwienienia, wymiotów, osłabienia.

Suboxone vs buprenorfina

Tabela 19. Wyniki analizy bezpieczeństwa BUP/NAL vs BUP (Fudala 2003, NCT000605033)

Badanie	Interwencja	n/N (%)	p	RR (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)*	
Ryzyko nieukończenia badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych						
NCT00605033	BUP/NAL	2/143 (1,4)*	>0,05	0,69 (0,12; 3,84)	-	
	BUP	2/98 (2,0)*				
Działania niepożądane występujące u co najmniej 5% pacjentów faza podwójnie zamaskowanej badania						
Fudala 2003	Ból głowy	BUP/NAL	39/107 (36,4)	=0,26#	1,25 (0,85; 1,86)	
		BUP	30/103 (29,1)	>0,08^		
	Zespół odstawienia	BUP/NAL	27/107 (25,2)	>0,05*	1,37 (0,82; 2,30)	
		BUP	19/103 (18,4)	>0,008^		
	Ból	BUP/NAL	24/107 (22,4)	>0,05*	1,22 (0,72; 2,08)	
		BUP	19/107 (18,4)	0,74^		
	Bezsenność	BUP/NAL	15/107 (14,0)	>0,05*	0,66 (0,36; 1,18)	
		BUP	22/103 (21,1)	0,73^		
	Nudności	BUP/NAL	16/107 (15,0)	>0,05*	1,10 (0,57; 2,12)	
		BUP	14/103 (13,6)	0,73^		
	Pocenie się	BUP/NAL	15/107 (14,0)	>0,05*	1,11 (0,56; 2,19)	
		BUP	13/103 (12,6)	0,70^		
	Bóle podbrzusza	BUP/NAL	12/107 (11,2)	>0,05*	0,96 (0,46; 2,01)	
		BUP	12/103 (11,7)	0,37^		
	Nieżyt nosa	BUP/NAL	5/107 (4,7)	>0,05*	0,48 (0,18; 1,30)	
		BUP	10/103 (9,7)	0,09^		
	Biegunka	BUP/NAL	4/107 (3,7)	0,69#	0,77 (0,23; 2,78)	
		BUP	5/103 (4,9)	0,005^		
	Zakażenie	BUP/NAL	6/107 (5,6)	>0,05*	0,48 (0,19; 1,19)	
		BUP	12/103 (11,7)	0,24^		
	Dreszcze	BUP/NAL	8/107 (7,5)	>0,05*	0,96 (0,39; 2,39)	
		BUP	8/103 (7,8)	1,00^		
	Zaparcia	BUP/NAL	13/107 (12,1)	0,3#	1,56 (0,69; 3,55)	
		BUP	8/103 (7,8)	0,03^		
	Bóle pleców	BUP/NAL	4/107 (3,7)	>0,05*	0,48 (0,16; 1,46)	
		BUP	8/103 (7,8)	0,12^		
	Rozszerzenie naczyń krwionośnych lub zaczerwienienie	BUP/NAL	10/107 (9,3)	>0,05*	2,41 (0,83; 7,09)	
		BUP	4/103 (3,9)	0,28^		
Wymioty	BUP/NAL	8/107 (7,5)	>0,05*	0,96 (0,39; 2,39)		
	BUP	8/103 (7,8)	0,66^			
Oslabienie	BUP/NAL	7/107 (6,5)	>0,05*	1,35		

Badanie		Interwencja	n/N (%)	p	RR (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)*
		BUP	5/103 (4,9)	0,87^	(0,47; 3,92)	
Ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych						
NCT00605033	Ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych (ogółem)^	BUP/NAL	2 (1,40)	>0,05	0,34 (0,07; 1,56)	-
		BUP	4/97(4,12)			
	Niedokrwistość normobarwliwa normocytowa	BUP/NAL	0/143 (0,00)	>0,05	Peto OR=0,08 (0,002; 4,57)	-
		BUP	1/97 (1,03)			
	Smolisty stolec	BUP/NAL	0/143 (0,00)	>0,05	Peto OR=0,08 (0,002; 4,57)	-
		BUP	1/97 (1,03)			
	Zapalenie płuc	BUP/NAL	0/143 (0,00)	>0,05	Peto OR=0,08 (0,002; 4,57)	-
		BUP	1/97 (1,03)			
	Wypadek samochodowy	BUP/NAL	0/143 (0,00)	>0,05	Peto OR=0,08 (0,002; 4,57)	-
		BUP	1/97 (1,03)			
	Śpiączka	BUP/NAL	1/143 (0,70)	>0,05	Peto OR=5,36 (0,10; 290,70)	-
		BUP	0/97 (0,00)			
	Padaczka	BUP/NAL	1/143 (0,70)	>0,05	RR=0,68 (0,07; 6,46)	-
		BUP	1/97 (1,03)			
	Próba samobójcza	BUP/NAL	1/143 (0,70)	>0,05	Peto OR=5,36 (0,10; 290,70)	-
		BUP	0/97 (0,00)			
	Wysięk opłucnowy	BUP/NAL	0/143 (0,00)	>0,05	Peto OR=0,08 (0,002; 4,57)	-
		BUP	1/97 (1,03)			
	Detoksyfikacja	BUP/NAL	0/143 (0,00)	>0,05	Peto OR=0,08 (0,002; 4,57)	-
		BUP	1/97 (1,03)			
Działania niepożądane występujące u co najmniej 5% pacjentów						
NCT00605033	Ryzyko wystąpienia DN (ogółem)	BUP/NAL	79 (55,2)*	>0,05	1,03 (0,82; 1,32)	-
		BUP	52 (53,6)*			
	Zaburzenia oka	BUP/NAL	9 (6,29)	<0,05	6,10 (1,03; 37,04)	NNH=20 (10; 713)
		BUP	1 (1,03)			
	Bóle brzucha	BUP/NAL	9 (6,29)	>0,05	1,53 (0,52; 4,59)	-
		BUP	4 (4,12)			
	Biegunka	BUP/NAL	8 (5,59)	>0,05	5,43 (0,91; 33,22)	-
		BUP	1 (1,03)			
	Nudności	BUP/NAL	21 (14,69)	>0,05	2,03 (0,93; 4,54)	-
		BUP	7 (7,22)			
	Ból zębów	BUP/NAL	1 (0,70)	<0,05	0,14 (0,02; 0,86)	NNT=23 (10; 200)
		BUP	5 (5,15)			
	Osłabienie	BUP/NAL	12 (8,39)	>0,05	1,16 (0,49; 2,79)	-
		BUP	7 (7,22)			
	Dreszcze	BUP/NAL	10 (6,99)	>0,05	0,97 (0,40; 2,40)	-
		BUP	7 (7,22)			
	Zmęczenie	BUP/NAL	7 (4,90)	>0,05	0,95	-

Badanie	Interwencja	n/N (%)	p	RR (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)*
Bóle mięśniowe	BUP	5 (5,15)	>0,05	(0,33; 2,77)	-
	BUP/NAL	8 (5,59)		0,78 (0,30; 2,00)	
Bóle głowy	BUP	7 (7,22)	>0,05	1,30 (0,69; 2,48)	-
	BUP/NAL	23 (16,08)			
Niepokój	BUP	16 (16,49)	>0,05	0,98 (0,55; 1,74)	-
	BUP/NAL	23 (16,08)			
Uzależnienie od narkotyków	BUP	4 (4,12)	>0,05	1,70 (0,58; 5,02)	-
	BUP/NAL	10 (6,99)			
Nerwowość	BUP	5 (5,15)	>0,05	0,81 (0,27; 2,46)	-
	BUP/NAL	6 (4,20)			
Bezsenność	BUP	10 (10,31)	>0,05	0,81 (0,37; 1,78)	-
	BUP/NAL	12 (8,39)			
Wyciek z nosa	BUP	6 (6,19)	>0,05	1,70 (0,71; 4,13)	-
	BUP/NAL	15 (10,49)			
Ziewanie	BUP	5 (5,15)	>0,05	1,63 (0,62; 4,33)	-
	BUP/NAL	12 (8,39)			
Nadmierne pocenie	BUP	9 (9,28)	>0,05	1,36 (0,65; 2,87)	-
	BUP/NAL	18 (12,59)			
Piloerekcja	BUP	2 (2,06)	>0,05	3,05 (0,77; 12,39)	-
	BUP/NAL	9 (6,29)			
Uderzenia gorąca	BUP	5 (5,15)	>0,05	1,36 (0,50; 3,71)	-
	BUP/NAL	10 (6,99)			

* wartości obliczone przez wnioskodawcę # korekta wprowadzona przez Agencję. ^ wartości p podane w publikacji dotyczące równoczesnego porównania BUP/NAL vs BUP vs PLC Terminologia według MedDRA (12.0). ^ Na podstawie wartości p podanych przez autorów badania, wykazano IS większe ryzyko wystąpienia zespołu odstawienia i zaparców oraz IS mniejsze ryzyko wystąpienia biegunki w grupie pacjentów otrzymujących BUP/NAL w porównaniu do grupy otrzymującej tylko BUP. Różnice w wynkach wynikają z odmiennych metod wykorzystanych do obliczeń tj. autorzy publikacji porównali 3 uwzględnione w badaniu grupy z wykorzystaniem testu Fisher'a, natomiast do obliczeń własnych wykorzystano dane które pozwoliły na porównanie grupy otrzymującej technologię wnioskowaną z grupą buprenorfiny.

W badaniu Fudala 2003 **nie stwierdzono IS różnic** ($p > 0,05$) między grupą pacjentów stosujących BUP/NAL vs BUP w częstotliwości występowania wszystkich analizowanych działań niepożądanych.

W badaniu o akronimie NCT00605033 w grupie badanej przyjmującej BUP/NAL **wykazano IS:**

- większe ryzyko występowania zaburzenia oka RR=6,10 (1,03; 37,04) $p < 0,05$,
- mniejsze ryzyko występowania bólu zęba RR=0,14 (0,02; 0,86) $p < 0,05$,

Nie wykazano IS ($p > 0,05$) różnic między analizowanymi grupami odnośnie:

- ryzyka nie ukończenia badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych
- ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych ogółem jak i poszczególnych rodzajów ciężkich działań niepożądanych,

Suboxone vs MET

Analizując poniżej dane należy zwrócić uwagę, że w badaniu Kakko 2007 wyniki dla BUP/NAL obejmują także pacjentów, którzy w trakcie badania zaczęli stosować metadon. Natomiast w badaniu Neumann 2013 wyniki dla obu interwencji obejmują pacjentów, którzy w trakcie badania zmienili stosowany lek na ten przypisany drugiej grupie (2 w grupie BUP/NAL i 3 w grupie MET).

Tabela 20. Wyniki analizy bezpieczeństwa BUP/NAL vs MET

Badanie		Interwencja	n/N (%)	p	RR (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)*
Ryzyko nieukończenia badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych						
Kakko 2007		BUP/NAL	1/48 (2,1)*	>0,05*	0,50 (0,07; 3,71)*	-
		MET	2/48 (4,2)*			
Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych						
Kakko 2007		BUP/NAL	9/48 (18,8)*	>0,05*	1,00 (0,44; 2,26)*	-
		MET	9/48 (18,8)*			
Działania niepożądane						
Kakko 2007	Ból stawów	BUP/NAL	1/48 (2,1)*	>0,05*	1,00 (0,11; 9,42)*	
		MET	1/48 (4,2)*			
	Ból mięśni	BUP/NAL	0/48 (2,1)*	>0,05*	Peto OR=0,14 (0,00; 6,82)*	
		MET	1/48 (4,2)*			
	Podwyższone stężenie aminotransferaz	BUP/NAL	0/48 (2,1)*	>0,05*	Peto OR=0,14 (0,00; 6,82)*	
		MET	1/48 (4,2)*			
	Zawroty głowy typu błędnikowego	BUP/NAL	0/48 (2,1)*	>0,05*	Peto OR=0,14 (0,00; 6,82)*	
		MET	1/48 (4,2)*			
	Biegunka	BUP/NAL	2/48 (2,1)*	>0,05*	2,00 (0,27; 15,01)*	
		MET	1/48 (4,2)*			
	Zesztywnienie	BUP/NAL	0/48 (2,1)*	>0,05*	Peto OR=0,14 (0,00; 6,82)*	
		MET	1/48 (4,2)*			
	Żółtaczką	BUP/NAL	0/48 (2,1)*	>0,05*	Peto OR=0,14 (0,00; 6,82)*	
		MET	1/48 (4,2)*			
	Ból podbrzusza	BUP/NAL	1/48 (2,1)*	>0,05*	1,00 (0,11; 9,42)*	
		MET	1/48 (4,2)*			
	Obrzęk kończyn dolnych	BUP/NAL	0/48 (2,1)*	>0,05*	Peto OR=0,14 (0,00; 6,82)*	
		MET	1/48 (4,2)*			
	Utrata apetytu	BUP/NAL	1/48 (2,1)*	>0,05*	Peto OR=7,39 (0,15; 372,38)*	
		MET	0/48 (4,2)*			
	Bezsennaść	BUP/NAL	1/48 (2,1)*	>0,05*	Peto OR=7,39 (0,15; 372,38)*	
		MET	0/48 (4,2)*			
	Wymioty	BUP/NAL	1/48 (2,1)*	>0,05*	Peto OR=7,39 (0,15; 372,38)*	
		MET	0/48 (4,2)*			
Problemy z oddychaniem	BUP/NAL	1/48 (2,1)*	>0,05*	Peto OR=7,39 (0,15; 372,38)*		
	MET	0/48 (4,2)*				
Ból głowy	BUP/NAL	1/48 (2,1)*	>0,05*	Peto OR=7,39 (0,15; 372,38)*		
	MET	0/48 (4,2)*				
Ryzyko nieukończenia badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych						
Magura 2009		BUP/NAL	1/60 (1,7)*	>0,05*	0,93 (0,10; 8,82)*	-
		MET	1/56 (1,8)*			
Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych						
Magura 2009		BUP/NAL	0/60 (0,0)**	nd	nd	-
		MET	0/56 (0,0)**			
Ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych						
Saxon 2012		BUP/NAL	38/340 (11,2)	>0,05**	0,97 (0,65; 1,46)**	-
		MET	45/391 (11,5)			
Ryzyko wystąpienia co najmniej 1 działania niepożądanego						
Otiashvili 2013		BUP/NAL	Bd	P=0,003		
		MET	bd			
Zmiany w stężeniu aminotransferaz alaninowej i asparaginowej						
Saxon 2012		BUP/NAL	9/340 (2,1)	>0,05*	0,69 (0,31; 1,52)	
		MET	15/391 (3,6)			

Badanie	Interwencja	n/N (%)	p	RR (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)*
Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych					
Neumann 2013	BUP/NAL	8/13 (61,5)	>0,05* 1,000 [^]	0,89 (0,48; 1,61)* 1,125 (0,209; 6,046) [^]	-
	MET	9/13 (69,2)			

* wartości obliczone przez wnioskodawcę; ** - wartości podane przez Agencję; ^ - wartości podane przez autorów badania (test Fishera); ^^ - bardziej szczegółowe porównania dotyczące innych zakresów zmian w stężeniu enzymów wątrobowych przedstawione są w tabeli 45. w AKL. W ocenianym punkcie końcowym zanotowano maksymalny wzrost stężenia aminotransferazy alaninowej wynoszący od 418 do 6280 IU (ang. International Unit; jednostek międzynarodowych)

W żadnym z badań **nie stwierdzono IS** różnic między grupą leczoną produktem łączonym BUP/NAL vs MET w zakresie:

- ryzyka nieukończenia badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych,
- ryzyka wystąpienia działań niepożądanych i ciężkich działań niepożądanych,
- ryzyka wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych,
- zmian stężenia aminotransferaz alaninowej i asparaginowej

Dodatkowo w badaniu Otiashvili 2013 **IS większy odsetek** uczestników z grupy BUP/NAL w porównaniu do grupy otrzymującej MET doświadczył co najmniej 1 działania niepożądanego (p=0,003).

Wyniki analizy skuteczności praktycznej

Wnioskodawca przeprowadził szerokie wyszukiwanie w celu identyfikacji badań klinicznych przydatnych w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa oraz w ocenie efektywności praktycznej stosowania produktu łączonego: buprenorfina/nalokson (produkt leczniczy Suboxone) w analizowanym wskazaniu. Do oceny skuteczności praktycznej włączono 4 badania obserwacyjne, które były związane z ocenianym problemem decyzyjnym.

W badaniu McKeganey 2012 oceniano produkt łączony BUP/NAL względem metadonu. Populację stanowili pacjenci uczestniczący od 6 miesięcy w terapii substytucyjnej uzależnieni od heroiny. Przeprowadzono osobną analizę dla grupy pacjentów, którzy stosowali heroinę w momencie rozpoczęcia badania (w ciągu 90 dni przed rozpoczęciem) i dla grupy pacjentów, którzy byli abstynentami w momencie rozpoczęcia badania (nie używali heroiny w ciągu 90 poprzedzających rozpoczęcie badania).

Tabela 21. Ocena skuteczności praktycznej – BUP/NAL vs MET (McKeganey 2012)

Punkt końcowy	BUP/NAL			MET			p
	N	Średnia ± SD	p	N	Średnia ± SD	p	
Grupa stosująca heroinę w ciągu ostatnich 90 dni przy naborze do badania (N=34)							
Liczba dni stosowania heroiny w chwili włączenia do badania*	14	38,64 ± 31,05	0,004	20	37,40 ± 38,66	0,026	0,304**
Liczba dni stosowania heroiny po 8 m-cach*		8,50 ± 12,52			24,15 ± 33,27		
Grupa abstynentów od heroiny w ciągu ostatnich 90 dni przy naborze do badania (N=37)							
Liczba dni stosowania heroiny w chwili włączenia do badania*	24 [^]	0,0 ± 0,0	>0,05	13	0,0 ± 0,0	>0,05	0,184
Liczba dni stosowania heroiny po 8 m-cach*		0,88 ± 2,88			0,0 ± 0,0		

* liczba dni stosowania heroiny w ciągu ostatnich 90 dni zgłoszona przez uczestników

** analiza ITT

[^] Tylko 3 uczestników z grupy leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson stosowało heroinę w okresie 8 miesięcy leczenia.

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.

Tabela 22. Ocena skuteczności praktycznej – BUP/NAL vs MET (Degenhardt 2009)

Punkt końcowy	BUP/NAL		BUP		MET	
	n/N (%)	(95% CI)	n/N (%)	(95% CI)	n/N (%)	(95% CI)
Osoby uzależnione od opioidów i poddane terapii substytucyjnej N=399						
w ciągu ostatnich 6 miesięcy	12/116 (10)	(5%-16%)	38/126 (30)	(22%-38%)	37/157 (24)	(17%-31%)
Z częstością ≥ 1 raz na tydzień	8/116 (7)	(2%-12%)	17/126 (13)	(7%-19%)	13/157 (8)	(4%-12%)
Osoby uzależnione od opioidów i niepoddane terapii substytucyjnej N=533						
w ciągu ostatnich 6 miesięcy	47/bd (9)	(7%-12%)	116/bd (23)	(19%-27%)	89/bd (17)	(14%-20%)
Z częstością ≥ 1 raz na tydzień	12/bd (3)	(2%-5%)	43/bd (8)	(6%-10%)	35/bd (7)	(5%-9%)

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 – buprenorfinę, 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 IS 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.

Wyniki analizy bezpieczeństwa praktycznego

W badaniach obserwacyjnych włączonych do oceny skuteczności praktycznej nie analizowano profilu bezpieczeństwa u pacjentów uzależnionych od opioidów.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

ChPL Suboxone

W ChPL Suboxone wymieniono 6 działań niepożądanych określonych jako bardzo często występujące ($\geq 1/10$):

- bezsenność (niemożność zaśnięcia),
- zaparcie,
- nudności,
- zwiększona potliwość,
- ból głowy,

- zespół abstynencyjny.

Dodatkowo wymieniono inne działania niepożądane stwierdzone po wprowadzeniu produktu do obrotu, które uznano za poważne lub godne uwagi z innych powodów:

- W przypadkach niewłaściwego podania leku drogą dożylną, zgłaszano reakcje miejscowe, niekiedy septyczne (ropień, zapalenie tkanki łącznej), potencjalnie poważne ostre zapalenie wątroby oraz inne ostre infekcje, takie jak zapalenie płuc, zapalenie wsierdza.
- U pacjentów ze znacznym uzależnieniem od narkotyków, w początkowej fazie podawania buprenorfiny może wystąpić narkotykowy zespół abstynencyjny, podobny do zespołu abstynencyjnego związanego z naloksonem.
- Najczęstszymi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi nadwrażliwości są wysypka, pokrzywka i świąd. Opisywano przypadki skurczu oskrzeli, depresji oddechowej, obrzęku naczyniowego i wstrząsu anafilaktycznego.
- Notowano wzrost stężenia aminotransferazy wątrobowej, zapalenie wątroby, ostre zapalenie wątroby, cytolityczne zapalenie wątroby, żółtaczkę, zespół wątrobowo-nerkowy, encefalopatię wątrobową oraz martwicę wątroby.
- U noworodków, których matki otrzymywały buprenorfinę w czasie ciąży, obserwowano zespół abstynencyjny. Zespół ten może mieć łagodniejszy i dłuższy przebieg niż obserwowany po podaniu krótko działających, pełnych agonistów receptorów μ . Charakterystyka zespołu może się różnić, w zależności od historii stosowania narkotyków przez matkę.
- Podawano występowanie omamów, niedociśnienia ortostatycznego, omdleń i zawrotów głowy.

URPL, EMA, FDA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji odnoszących się do profilu bezpieczeństwa związanego ze stosowaniem leku Suboxone, przeszukano strony internetowe następujących instytucji:

- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych i Produktów Biobójczych (KomunikatyURPL),
- Europejska Agencja Leków (EMA),
- Agencja ds. Żywności i Leków USA (FDA).

Na stronach URPL i EMA nie odnaleziono dodatkowych komunikatów odnoszących się do bezpieczeństwa związanego ze stosowaniem leku Suboxone. Na stronie FDA odnaleziono komunikat z grudnia 2014 roku dotyczący pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. FDA nie rekomenduje stosowania leku u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i zaleca ostrożność w przypadku pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami.

Dodatkowe badania

Dodatkowo wnioskodawca przedstawił 8 publikacji dotyczących bezpieczeństwa produktu łączonego buprenorfiny i naloksonu. Sześć z nich dotyczy interakcji wnioskowanej technologii z innymi lekami. Jedna zawiera wytyczne dotyczące terapii substytucyjnej w szczególnych populacjach pacjentów. Jedna stanowi natomiast niesystematyczny przegląd oceniający bezpieczeństwo buprenorfiny z naloksonem w leczeniu w ramach podstawowej opieki zdrowotnej. Autorzy tego opracowania wskazują na potencjalnie korzystniejszy profil bezpieczeństwa takiego połączenia w porównaniu do samej buprenorfiny oraz metadonu. Szczegółowy opis wszystkich dodatkowych opracowań dotyczących bezpieczeństwa leku Suboxone znajduje się w AKL wnioskodawcy (str. 423-429).

Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Skuteczność kliniczna

Do oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa leku Suboxone stosowanego w leczeniu substytucyjnym uwzględniono 16 badań klinicznych, tj.: 8 badań RCT bezpośrednio porównujące preparat Suboxone, tj. buprenorfinę z naloksonem (BUP/NAL) z wybranymi komparatorami w analizowanym wskazaniu oraz 4 badania RCT porównujące preparat Suboxone 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) i 4 badania obserwacyjne z grupą kontrolną otrzymującą metadon.

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 zamaskowana.

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 czy *superiority* czy *non-inferiority*.

Przeprowadzona analiza kliniczna wykazała, że lek Suboxone jest bardziej skuteczny względem placebo w I-rzędowym punkcie końcowym odnośnie negatywnych wyników testu toksykologicznego moczu na obecność opiatów.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w ocenie skuteczności między połączeniem buprenorfiny i naloksonu w porównaniu do buprenorfiny. W badaniach włączonych do analizy wskazano brak różnic w zakresie: ryzyka nieukończenia fazy podwójnie zamaskowanej badania, otrzymania negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność opiatów, otrzymania pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność kokainy i zredukowania nasilenia głodu narkotykowego (opiatowego). Ponadto nie wykazano różnic w zakresie bezpieczeństwa między BUP/NAL vs BUP.

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, wykazała że istotnie statystycznie bardziej skuteczny jest lek Suboxone 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, mniejszego odsetka stosowania substancji odurzających w oparciu o informacje od uczestników, ryzyka nieukończenia udziału w badaniu, odsetka uczestników, który zgłosił się do ośrodka leczenia uzależnienia po wypuszczeniu na wolność.

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 (w ciągu pierwszych 30 dni badania oraz w ciągu 24 tyg.), krótszego średniego czasu trwania leczenia.

W zakresie porównania bezpieczeństwa w żadnym z badań nie stwierdzono IS różnic między grupą leczoną produktem łączonym BUP/NAL vs MET.

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

Na stronach **URPL** i **EMA** nie odnaleziono dodatkowych komunikatów odnoszących się do bezpieczeństwa związanego ze stosowaniem leku Suboxone. Na stronie FDA odnaleziono komunikat z grudnia 2014 roku dotyczący pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. FDA nie rekomenduje stosowania leku u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i zaleca ostrożność w przypadku pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami.

4. Ocena analizy ekonomicznej

Opublikowane analizy ekonomiczne

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono wyszukiwanie w celu odnalezienia opublikowanych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania preparatu Suboxone. Uwzględniono 21 publikacji, z których 18 Agencja uznała za odpowiadające analizowanemu problemowi i zdecydowała się przedstawić w niniejszej analizie weryfikacyjnej. Trzech publikacji zdecydowano się nie przedstawiać z następujących powodów:

- Clay 2014 – porównywano dwie postacie preparatu Suboxone,
- Russell 2013 – porównywano wydłużenie terapii z obecnym standardem leczenia w Szkocji,
- Polski 2010 – porównywano terapię Suboxone z detoksykacją.

Tylko jedno z badań porównywało stosowanie leku w warunkach ambulatoryjnych i wyspecjalizowanych ośrodkach (zestawiając koszty i konsekwencje porównywanych interwencji).

Tabela 23. Opublikowane analizy ekonomiczne przedstawione w AE wnioskodawcy

Badanie	Kraj/ warunki	Porównania i Metodyka	Wyniki/Wnioski
NCPE 2014 <u>Źródło finansowania:</u> Reckitt Benckiser Pharmaceuticals	Irlandia	<ul style="list-style-type: none"> • Suboxone vs MET, • Populacja: osoby uzależnione od opioidów, • Analiza kosztów-użyteczności (CUA), • Perspektywa płatnika publicznego, • Dyskontowanie: brain informacji, • Źródło danych klinicznych: badania kliniczne i obserwacyjne (w tym nieopublikowane), • Horyzont czasowy: 1 rok. 	<p>Wyniki: ICUR:</p> <ul style="list-style-type: none"> • -17 337 EUR/QALY (takie same warunki) • 26 480 EUR/QALY (Suboxone wydawany przez apteki) <p>Wnioski: Suboxone dominuje lub jest kosztowo-efektywny przy uwzględnieniu różnic w efektach.</p>
Russell 2014 <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji	Wielka Brytania	<ul style="list-style-type: none"> • Suboxone oceniany w różnych dawkach, • Populacja zgodna z wnioskiem, • Analiza kosztów-efektywności (CEA), • Perspektywa płatnika publicznego, • Źródło danych klinicznych: 14 badań klinicznych, • Horyzont czasowy: 12 tygodni. 	<p>Wyniki: 16-23,9 mg/dobę vs 8-15,9 mg/dobę: Inkrementalny koszt retencji 1 158 EUR</p> <p>Wnioski: Jeśli decydenci brytyjscy są gotowi płacić wyliczoną kwotę za dodatkowy efekt zdrowotny w postaci retencji, wyższe dawki buprenorfiny mogą być kosztowo efektywne.</p>
Kharitonova 2014 <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji	Stany Zjednoczone	<ul style="list-style-type: none"> • Suboxone vs MET, • Retrospektywna analiza bazy danych pacjentów z oceną kosztu • Populacja: osoby uzależnione od opioidów, • Analiza kosztów, • Perspektywa płatnika publicznego, • Horyzont czasowy: 6 miesięcy. 	<p>Wyniki: Różnica w kosztach: Suboxone tańszy o 15% (p=0,0416)</p> <p>Wnioski: Suboxone może generować koszty w porównaniu z metadonem.</p>
Khemiri 2014a <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji	Stany Zjednoczone	<ul style="list-style-type: none"> • Suboxone vs brak leczenia, • Populacja: osoby uzależnione od opioidów, • Retrospektywna analiza bazy danych pacjentów z oceną kosztu i zużycia zasobów medycznych, • Analiza kosztów, • Perspektywa płatnika publicznego, • Dyskontowanie: nie dotyczy, • Źródło danych: wypłaty z ubezpieczeń publicznych, • Horyzont czasowy: 12 miesięcy. 	<p>Wyniki: Roczne koszty: Suboxone: 14 983 USD Brak leczenia: 15 692 USD</p> <p>Wnioski: Stosowanie Suboxone wiąże się z wyższym kosztem farmakoterapii, który jest jednak równoważony przez oszczędności wynikające z niższej częstotliwości wizyt ambulatoryjnych i porad psychiatrycznych.</p>
Khemiri 2014b <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji	Francja	<ul style="list-style-type: none"> • Suboxone w różnych dawkach, • Populacja: osoby uzależnione od opioidów, • Retrospektywna analiza bazy danych pacjentów z oceną kosztu i efektu zdrowotnego (retencja), • Analiza kosztów / Zestawienie kosztów-konsekwencji, • Perspektywa płatnika publicznego, • Dyskontowanie: nie dotyczy, • Horyzont czasowy: 12 miesięcy. 	<p>Wnioski: Suboxone w wyższych dawkach wiąże się z wyższą retencją przy podobnych sumarycznych kosztach całkowitych</p>

Leczenie substytucyjne uzależnienia od narkotyków opioidowych

Badanie	Kraj/ warunki	Porównania i Metodyka	Wyniki/Wnioski
CADTH 2013 <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji	Kanada	<ul style="list-style-type: none"> Przegląd badań ekonomicznych, Suboxone vs MET, Populacja: osoby uzależnione od opioidów, 	<p>Wyniki:</p> <p>Odnaleziono 2 analizy ekonomiczne.</p> <p>Wnioski:</p> <p>Obydwa odnalezione badania wskazują na opłacalność Suboxone, przy czym trudno jest ocenić możliwość przełożenia ich wyników na warunki w Kanadzie.</p>
Montesano 2013 <u>Źródło finansowania:</u> Reckitt Benckiser Pharmaceuticals (przygotowanie manuskryptu)	Włochy	<ul style="list-style-type: none"> Suboxone: warunki ambulatoryjne vs standardowy program, Populacja: osoby uzależnione od opioidów, Zestawienie kosztów-konsekwencji prowadzone w trakcie prospektywanego badania klinicznego, Perspektywa płatnika za świadczenia medyczne, Horyzont czasowy: 6 miesięcy. 	<p>Wyniki:</p> <p>Różnica kosztów: 61% redukcja kosztu bezpośredniego medycznego w warunkach ambulatoryjnych; 75% redukcja kosztów bezpośrednich niemedycznych</p> <p>Wnioski:</p> <p>Suboxone w warunkach ambulatoryjnych jest tańszy i bardziej skuteczny przy takiej samej wskaźnikowej retencji jak w standardowym programie leczenia substytucyjnego.</p>
Schackman 2012 <u>Źródło finansowania:</u> NIDA, Robert Wood Johnson Foundation's Substance Abuse Policy Research Program	Stany Zjednoczone/leczenie w warunkach ambulatoryjnych	<ul style="list-style-type: none"> Suboxone vs brak leczenia, Populacja: osoby uzależnione od opioidów po zakończonym 6-miesięcznym leczeniu w wyspecjalizowanym ośrodku leczenia uzależnień, Analiza kosztów-żyteczności (CUA), Analiza wartości uzyskanych informacji, Perspektywa płatnika za świadczenia medyczne, Dyskontowanie: 3% dla efektów i kosztów, Źródło danych klinicznych: opublikowane badania kliniczne i obserwacyjne, Horyzont czasowy: 2 lata (analiza podstawowa). 	<p>Wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> ICUR: 35 100 USD/QALY 64% prawdopodobieństwo, że ICUR < 100 000 USD/QALY w probabilistycznej analizie wrażliwości <p>Wnioski:</p> <p>Stosowanie buprenorfiny z naloksonem w ramach podstawowej opieki zdrowotnej może być kosztowo użyteczny przy progu opłacalności wynoszącym 100 000 USD/QALY w zależności od przyjętych wag użyteczności.</p>
Geitona 2012 <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji	Grecja	<ul style="list-style-type: none"> Suboxone vs MET, Populacja: osoby uzależnione od opioidów, Retrospektywna analiza bazy danych pacjentów, Analiza kosztów-efektywności (CEA) [sukces terapeutyczny i przeżycia jako efekty zdrowotne], Perspektywa płatnika publicznego, Horyzont czasowy: 1 rok. 	<p>Wyniki:</p> <p>Suboxone vs MET: Koszt: -2 750,80 EUR ICER:</p> <ul style="list-style-type: none"> -795,03 EUR dla efektu zdrowotnego w postaci ukończenia terapii (%) -1 410,7 EUR dla efektu zdrowotnego w postaci unikniętych zgonów (%) <p>Wnioski:</p> <p>Suboxone dominuje nad metadonem.</p>
Taylor 2011 <u>Źródło finansowania:</u> Reckitt Benckiser Pharmaceuticals	Wielka Brytania	<ul style="list-style-type: none"> Suboxone vs MET, Pacjenci uzależnieni od opioidów, Analiza kosztów-żyteczności (CUA), Perspektywa społeczna, Dyskontowanie: 3,5% dla efektów i kosztów, Źródło danych klinicznych: wyniki badań obserwacyjnych, w tym nieopublikowane ze Szkocji, Horyzont czasowy: 6 miesięcy 	<p>Wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> Różnica w efektach zdrowotnych: 0,087 Różnica kosztów: -2 129 GBP na pacjenta <p>Wnioski:</p> <p>Stosowanie buprenorfiny z naloksonem wiąże się z oszczędnościami związanymi z redukcją przestępczości i hospitalizacji oraz ze wzrostem jakości życia pacjentów.</p>

Leczenie substytucyjne uzależnienia od narkotyków opioidowych

Badanie	Kraj/ warunki	Porównania i Metodyka	Wyniki/Wnioski
Baser 2011 <u>Źródło finansowania:</u> Alkermes, inc	Stany Zjednoczone	<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie farmakologiczne vs brak leczenia farmakologicznego, naltrekson vs Suboxone/Subutex vs MET, • Populacja: osoby uzależnione od opioidów, • Analiza kosztów, • Retrospektywna analiza bazy danych pacjentów • Perspektywa płatnika publicznego, • Dyskontowanie: nie dotyczy. • Horyzont czasowy: 6 miesięcy. 	<p>Wyniki: Różnica w kosztach BUP/Suboxone vs MET: - 6 703 USD</p> <p>Wnioski: Stosowanie buprenorfiny (niezależnie od postaci i produktu) jest tańsze niż stosowanie metadonu dla płatnika za świadczenia w USA ($p < 0,001$).</p>
Martínez-Raga 2012 <u>Źródło finansowania:</u> Reckitt Benckiser	Hiszpania	<ul style="list-style-type: none"> • Suboxone vs MET, • Populacja: osoby uzależnione od opioidów, • Analiza wpływu na budżet z zestawieniem kosztów leczenia 1 pacjenta, • Perspektywa płatnika publicznego, • Dyskontowanie: nie dotyczy, • Źródło danych klinicznych: założenia i opinie ekspertów • Horyzont czasowy: 1 rok. 	<p>Wyniki: Inkrementalny koszt 10,58 EUR w 1. roku, 6,98 EUR w 2. roku i 7,34 EUR w 3. roku po wprowadzeniu Suboxone w odniesieniu do metadonu.</p>
Barnett 2009 <u>Źródło finansowania:</u> Department of Veterans Affairs, Veterans Health Administration, Health Services Research and Development Service Quality Enhancement Research Initiative Program	Stany Zjednoczone	<ul style="list-style-type: none"> • Suboxone i Subutex vs MET, • Populacja: osoby uzależnione od opioidów, • Analiza kosztów, • Retrospektywna analiza bazy danych pacjentów • Perspektywa płatnika publicznego, • Dyskontowanie: nie dotyczy, • Horyzont czasowy: nie sprecyzowano (6 miesięcy i później w interwałach miesięcznych). 	<p>Wyniki: Suboxone i Subutex tańsze w pierwszych 6 miesiącach ($p < 0,001$) terapii, brak istotnych statystycznie różnic w kosztach dalszej terapii</p> <p>Wnioski: Stosowanie Suboxone jest tańsze w trakcie pierwszych 6 miesięcy i tak samo kosztowe w kolejnych miesiącach jak stosowanie metadonu</p>
AWMSG 2008 <u>Źródło finansowania:</u> Schering-Plough Ltd	Walia	<ul style="list-style-type: none"> • Suboxone vs: MET, BUP, brak leczenia, • Populacja: osoby uzależnione od opioidów, • Analiza kosztów-użyteczności (CUA), • Perspektywa płatnika publicznego i społeczna (w ramach analizy wrażliwości), • Dyskontowanie: brak, • Źródło danych klinicznych: badania kliniczne i obserwacyjne (w tym nieopublikowane), • Horyzont czasowy: 1 rok. 	<p>Wyniki: Suboxone vs MET: • ICUR: 26 775 GBP/QALY Suboxone vs BUP: • Suboxone dominuje</p> <p>Wnioski: Suboxone jest kosztowo-użyteczny.</p>
National Centre for Pharmacoeconomics 2007 <u>Źródło finansowania:</u> Schering Plough Ltd	Irlandia	<ul style="list-style-type: none"> • Suboxone vs MET, • Populacja: osoby uzależnione od opioidów, • Analiza kosztów-użyteczności (CUA), • Perspektywa płatnika publicznego, • Dyskontowanie: brak informacji, • Źródło danych klinicznych: badania kliniczne i obserwacyjne (w tym nieopublikowane), • Horyzont czasowy: 1 rok. 	<p>Wyniki: ICUR: 361 570 EUR/QALY</p> <p>Wnioski: Suboxone nie jest kosztowo-użyteczny przy progu opłacalności 45 000 EUR/QALY</p>

Badanie	Kraj/ warunki	Porównania i Metodyka	Wyniki/Wnioski
SMC 2007 <u>Źródło finansowania:</u> Schering-Plough Ltd	Szkocja	<ul style="list-style-type: none"> • Suboxone vs MET, • Populacja: osoby uzależnione od opioidów powyżej 15. roku życia, • Analiza kosztów-użyteczności (CUA), • Perspektywa płatnika publicznego, • Dyskontowanie: brak informacji, • Źródło danych klinicznych: badania kliniczne i obserwacyjne (w tym nieopublikowane), • Horyzont czasowy: 1 rok. 	<p>Wyniki: ICUR: 29 110 GBP/QALY</p> <p>Wnioski: Suboxone jest kosztowo-użyteczny w porównaniu z metadonem.</p>
Doran 2005 <u>Źródło finansowania:</u> University of Queensland, Australia	Australia	<ul style="list-style-type: none"> • MET vs: BUP, Suboxone, • Populacja: osoby uzależnione od heroiny, • Analiza kosztów-efektywności (CEA) [dni bez heroiny jako efekt zdrowotny], • Perspektywa płatnika za świadczenia medyczne, • Dyskontowanie: brak informacji, • Źródło danych klinicznych: opublikowane badania kliniczne i obserwacyjne, • Horyzont czasowy: 6 miesięcy. 	<p>Wyniki: ICER dla MET vs Suboxone: 357 AUD za dodatkowy dzień abstynencji</p> <p>Wnioski: Suboxone kosztowo-efektywny w odniesieniu do metadonu.</p>
Rosenheck 2001 <u>Źródło finansowania:</u> Schering Plough	Stany Zjednoczone	<ul style="list-style-type: none"> • Suboxone vs MET, • Populacja: osoby uzależnione od opioidów, • Analiza kosztów, • Perspektywa płatnika za świadczenia medyczne, • Źródło danych klinicznych: założenia, opinie ekspertów, • Horyzont czasowy: 1 rok. 	<p>Wyniki: Suboxone podobnie kosztowny jak metadon (zakres wyników od tańszego o 8% do droższego o 13,9%) w 1. roku i tańszy w kolejnych latach (o 3,2% - 18,7%).</p>

Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i z perspektywy społecznej rozszerzenia dostępu do stosowania produktu leczniczego Suboxone w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od narkotyków opioidowych przeprowadzanych 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.

Technika analityczna

- zestawienie kosztów-konsekwencji,
- analiza kosztów-efektywności (CEA),
- analiza kosztów-użyteczności (CUA),
- analiza wartości uzyskanych informacji,
- analiza wrażliwości: jedno- i wielokierunkowa, probabilistyczna.

Porównywane interwencje

Suboxone (buprenorfina + nalokson) w warunkach ambulatoryjnych vs metadon lub buprenorfina w programie leczenia substytucyjnego.

Dodatkowe porównanie Suboxone z buprenorfiną w monoterapii (preparat Bunondol) stosowaną *off-label* w warunkach ambulatoryjnych (scenariusz hipotetyczny, obecnie stosowanie tego leku poza w tym wskazaniu poza programem leczenia substytucyjnego nie jest możliwe).

Perspektywa

Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, perspektywa wspólna (tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy) oraz perspektywa społeczna.

Horyzont czasowy

Dożywotni horyzont czasowy – około 104 lat (maksymalny dostępny w modelu).

Dyskontowanie

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie stóp rocznych: 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Koszty

W analizie uwzględniono mierzalne koszty różniące istotnie ze wskazanej perspektywy oraz koszty pośrednie w przypadku perspektywy społecznej.

Z perspektywy płatnika publicznego uwzględniono koszty:

- finansowania świadczeń medycznych z zakresu Programu leczenia substytucyjnego NFZ,
- współfinansowania leku Suboxone stosowanego w analizowanym wskazaniu w warunkach ambulatoryjnych,
- finansowania świadczeń z zakresu opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień,
- finansowania dodatkowych świadczeń ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.

Z perspektywy pacjenta uwzględniono tylko koszt dopłat do leku Suboxone stosowanego w warunkach ambulatoryjnych oraz w ramach dodatkowego wariantu koszt zakupu preparatów Bunondol (buprenorfina).

Określono też następujące kategorie kosztów pośrednich z perspektywy społecznej:

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

Koszt punktu rozliczeniowego za uwzględnione świadczenia obliczono jako średnią cenę punktu świadczeń z analizowanego zakresu w roku 2015 ważoną wysokością kontraktu ze świadczeniodawcami określoną na podstawie danych z informatora o umowach NFZ. Koszty leków oparto na Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dn. 23 kwietnia 2015 r.

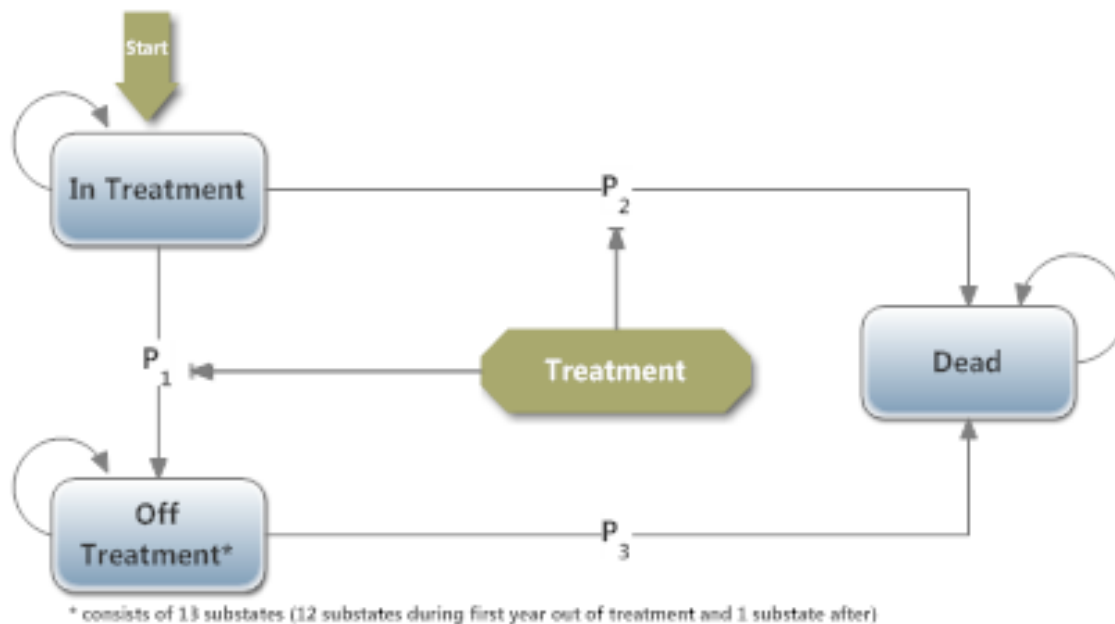
Ze względu na brak danych dotyczących kosztów pośrednich w warunkach polskich, ich oszacowanie oparto na danych pochodzących ze Stanów Zjednoczonych w przypadku kosztu absencji pracowniczej oraz na danych z Wielkiej Brytanii w przypadku kosztu dokonywanych przez pacjentów zbrodni. Dla pacjentów po zakończeniu leczenia substytucyjnego przyjęto taki sam koszt popełnianych czynów karalnych jak dla pacjentów w trakcie leczenia metadonem. Koszt przestępstw w przypadku pacjentów leczonych buprenorfiną w monoterapii ustalono na takim samym poziomie jak dla pacjentów leczonych Suboxone.

Model

Wnioskodawca przedstawił model Markowa zaimplementowany w programie Microsoft Excel. Długość cyklu w modelu ustalono jako 1 miesiąc. Uwzględniono w nim trzy stany: *In Treatment* (w leczeniu), *Off Treatment* (poza leczeniem) i *Dead* (śmierć pacjenta). W wariantcie podstawowym jest to model deterministyczny i dynamiczny (uwzględniono w nim zmienność w czasie prawdopodobieństwa wystąpienia analizowanych zdarzeń).

Pacjenci wprowadzani są do modelu przez stan *In Treatment*, z którego możliwe jest przejści do stanów *Off Treatment* i *Dead*. Ze stanu *Off Treatment* możliwe jest jedynie przejście do stanu *Dead*; nie modelowano tym samym ponownego rozpoczęcia terapii wśród pacjentów po jej zakończeniu.

Schemat modelu przedstawiono poniżej.



Transition matrix:



Rycina 1. Struktura modelu (źródło AE wnioskodawcy str. 40)

Przyjęto taką samą charakterystykę wyjściową (strukturę płci, wyjściowy wiek) pacjentów we wszystkich grupach, określoną na podstawie jedyne badania klinicznego dotyczącego stosowania buprenorfiny w warunkach polskich **Radomska 2001**.

Uwzględniono następujące prawdopodobieństwa przejść między stanami:

- Zależne od czasu leczenia substytucyjnego prawdopodobieństwo zaprzestania leczenia z powodów innych niż zgon

Prawdopodobieństwo to w przypadku metadonu określono na podstawie badania **Wittchen 2008**, przy czym w związku z niskim udziałem procentowym zgonu wśród wszystkich przyczyn zaprzestania leczenia (3,4%) uznano, iż uzyskane w badaniu ryzyko odzwierciedla ryzyko zaprzestania leczenia z powodów innych niż zgon. W wariantie podstawowym przyjęto takie samo prawdopodobieństwo dla Suboxone. Uwzględniono też (w oparciu o to samo badanie), że ryzyko zaprzestania leczenia jest tym niższe, im dłużej pacjent stosuje lek. Z tego względu skorygowano je o odpowiedni hazard względny dla przedziałów czasowych 1-2 miesiące, 2-6 miesięcy i powyżej 6 miesięcy od rozpoczęcia terapii. Uwzględniono także wyższą retencję (a tym samym negatywny wpływ na wartość prawdopodobieństwa zaprzestania leczenia) w przypadku leczenia substytucyjnego w warunkach ambulatoryjnych.

- Zależne od wieku prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu wśród pacjentów poddawanych leczeniu substytucyjnemu

Prawdopodobieństwo zgonu leczonych metadonem opisano wzorem: $p_{uzależnieni} = 1 - (1 - p_{generalne})^{SMR}$, gdzie $p_{generalne}$ oznacza prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej o strukturze płci takiej jak w analizowanej populacji, a SMR oznacza współczynnik wzrostu śmiertelności dla osób używających dożylnie narkotyków określony na podstawie przeglądu systematycznego **Mathers 2012**. Dla pacjentów stosujących Suboxone zastosowano tę samą wartość prawdopodobieństwa skorygowaną o względny parametr śmiertelności dla Suboxone względem metadonu, uzyskany na podstawie wieloczynnikowej regresji logistycznej danych pacjentów leczonych substytucyjnie w Niemczech z publikacji **Soyka 2011** (w analizie podstawowej).

- Zależne od wieku i zależne od czasu prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu po zakończeniu leczenia

Za wartość bazową tego parametru przyjęto śmiertelność pacjentów w trakcie leczenia substytucyjnego metadonem. Ponadto uwzględniono wyższą śmiertelność pacjentów w ciągu 12 miesięcy od zakończenia leczenia w oparciu o dane z **Mathers 2012** (w wariantie podstawowym).

Analiza wrażliwości

Przeprowadzono ponadto analizę wrażliwości (jedno- i wielokierunkową), w której testowano m.in. wartości skrajne parametrów modelu, parametry przyjęte na podstawie alternatywnych źródeł danych, różne horyzonty czasowe analizy, stopy dyskontowe, pominięcie kosztów dokonanych zbrodni lub kosztów absencji pracowniczej w perspektywie społecznej, a także analizę minimalizacji kosztów (przy założeniu braku różnic w efektach klinicznych porównywanych interwencji). Uwzględniono także scenariusz, w którym terapia ambulatoryjna preparatem Suboxone musi być poprzedzona 6-miesięczną terapią z wydaniem leku w ośrodku leczenia uzależnień (co odpowiada obecnym wymogom dotyczącym wydawania leków substytucyjnych do domu). Przeprowadzono również analizę probabilistyczną i analizę wartości uzyskanych informacji.

Użyteczności



W analizie wnioskodawcy przeprowadzono wyszukiwanie publikacji oceniających użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu. W jego wyniku odnaleziono 10 publikacji spełniających kryteria włączenia, przy wykorzystaniu których przeprowadzono metaanalizy dla punktów końcowych: jakość życia pacjentów poddawanych terapii metadonem, różnica jakości życia między pacjentami stosującymi metadon i buprenorfinę, wzrost jakości życia po co najmniej miesięcznej terapii substytucyjnej oraz różnica w jakości życia pomiędzy pacjentami zaprzestającymi leczenie substytucyjne w odniesieniu do pacjentów leczonych substytucyjnie. Wszystkie uzyskane użyteczności stanów zdrowia skorygowano o dane dotyczące jakości życia osób z populacji ogólnej Polski w zależności od wieku.

Walidacja modelu

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną modelu poprzez wprowadzanie skrajnych wartości wejściowych, testowanie powtarzalności wyników dla równoważnych wartości wejściowych oraz analizę kodu programu przez 3 niezależne osoby. Oceniono też konwergencję wyników analizy z wynikami analogicznych porównań ekonomicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie kluczowych parametrów modelu wnioskodawcy.

Tabela 24. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość	Źródło
Długość cyklu	1 miesiąc	Założenie autorów analizy w oparciu o dostępne informacje o efektywności klinicznej i okres trwania modelowanych zdarzeń
Horyzont czasowy	104,167 lat	Maksymalny pod względem technicznym dostępny w modelu
Wiek kohorty wyjściowej	27 lat	Radomska 2001
Odsetek kobiet	40%	
Odsetek pacjentów wstrzykujących niedozwolone substancje przed leczeniem		Badanie kwestionariuszowe wśród ekspertów klinicznych
Odsetek pacjentów wstrzykujących niedozwolone substancje w trakcie leczenia metadonem	41,9%	Fischer 2012
Odsetek pacjentów wstrzykujących niedozwolone substancje w trakcie leczenia buprenorfiną	19,5%	
Odsetek pacjentów zatrudnionych w trakcie leczenia substytucyjnego		Badanie INSIGHT Poland
Odsetek pacjentów zatrudnionych po zakończeniu leczenia substytucyjnego	11%	Fischer 2012
Współczynnik retencji wśród pacjentów rozpoczynających leczenie substytucyjne (1-2 miesiące terapii)	61%	Witthen 2008
HR dla retencji w przypadku pacjentów leczonych 2-6 miesięcy	2,0	

Parametr	Wartość	Źródło
HR dla retencji w przypadku pacjentów leczonych ponad 6 miesięcy	2,7	
HR dla retencji przy leczeniu w warunkach ambulatoryjnych	1,4	
Współczynnik SMR dla pacjentów uzależnionych od opioidów w odniesieniu do populacji ogólnej	14,68	Mathers 2013
Względna śmiertelność pacjentów po zakończeniu leczenia (w odniesieniu do leczonych) metadonem	2,52	Wittchen 2008
Względna śmiertelność pacjentów leczonych Suboxone w odniesieniu do pacjentów leczonych metadonem	0,55	Soyka 2011
Odsetek pacjentów, którym lek wydawany jest do domu po okresie leczenia w ośrodku	■	Badanie kwestionariuszowe wśród ekspertów klinicznych
Długość leczenia z podaniem leku w ośrodku	■	
Liczba wizyt w tygodniu w ośrodku wśród pacjentów, którym metadon wydawany jest do domu	■	
Liczba wizyt ambulatoryjnych w miesiącu związanych z wydaniem recepty na Suboxone	1,42	Badanie kwestionariuszowe wśród ekspertów klinicznych i Rozporządzenie MZ z dn. 1 marca 2013 r.
Dane kosztowe		
Koszt punktu za świadczenia z zakresu 04.1740.008.02 (leczenie substytucyjne) [PLN]	8,64	Informator NFZ o umowach
Koszt wizyty ambulatoryjnej pacjenta leczonego substytucyjnie w warunkach ambulatoryjnych [PLN]	50,06	Badanie kwestionariuszowe wśród ekspertów klinicznych i Informatora NFZ
Średnia dawka podtrzymująca buprenorfiny [mg/dzień]	■	Badanie kwestionariuszowe wśród ekspertów klinicznych
Średnia dawka podtrzymująca metadonu [mg/dzień]	■	
Cena zbytu netto poszczególnych prezentacji leku Suboxone [PLN]	2 mg + 0,5 mg: ■	Informacje wnioskodawcy
	8 mg + 2 mg: ■	
Udział procentowy poszczególnych prezentacji leku Suboxone (jako odsetek masy stosowanej buprenorfiny)	2 mg + 0,5 mg: ■	Dane sprzedażowe wnioskodawcy
	8 mg + 2 mg: ■	
Dodatkowe miesięczne koszty bezpośrednie medyczne związane z leczeniem substytucyjnym*		
W trakcie leczenia w przypadku osób wstrzykujących subst. niedozwolone [PLN]	■	Badanie kwestionariuszowe wśród ekspertów klinicznych i Schackman 2012
W trakcie leczenia w przypadku osób niewstrzykujących subst. niedozwolonych [PLN]	■	
Po leczeniu w przypadku osób wstrzykujących subst. niedozwolone [PLN]	■	
Po leczeniu w przypadku osób niewstrzykujących subst. niedozwolonych [PLN]	■	
Koszty pośrednie		

Parametr	Wartość	Źródło
Średnie miesięczne wynagrodzenie pracownika [PLN]	4054,89	Główny Urząd Statystyczny
Liczba dni nieobecności w pracy w miesiącu wśród pracujących osób przyjmujących niedozwolone substancje	2,20	Raport CSAT, Sipkoff 2009, Reutsch 2010
Liczba dni nieobecności w pracy w miesiącu wśród osób pracujących nieprzyjmujących niedozwolonych substancji	0,83	
Roczny koszt popełnianych przestępstw przez pacjentów leczonych substytucyjnie [PLN]	Metadonem: 13 362,34	Taylor 2011
	Suboxone: 937,36	
Użyteczności stanów		
Waga użyteczności wśród pacjentów leczonych metadonem	0,7040	Metaanaliza wnioskodawcy (wyników badań Oviedo-Joekes 2010, Carpentier 2009, Djkgraaf 2005, Adams 2013, Tran 2013, Chen 2012)
Zmiana jakości życia po 12 miesiącach leczenia	0,0302	
Różnica między jakością życia pacjentów leczonych Suboxone i metadonem	0,0447	
Różnica jakości życia między pacjentami zaprzestającymi leczenie w odniesieniu do leczonych	-0,0279	

*kategoria dotyczy dodatkowej opieki psychiatrycznej i/lub leczenia uzależnień (m.in. sesji psychoterapii, hospitalizacji)

Ograniczenia według wnioskodawcy

- Ograniczona wiarygodność estymacji kosztów pośrednich na podstawie danych amerykańskich i brytyjskich.
- Informacje o skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii pochodzące z badań przeprowadzonych w innych państwach, w których warunki leczenia mogą nie przekładać się na warunki polskie. Wskazano jednak na brak dowodów na istnienie różnic między warunkami leczenia w Polsce i innych krajach.
- Uwzględnienie danych klinicznych dla buprenorfiny niezależnie od jej postaci (tj. niezależnie od tego, czy była podawana w produkcie łączonym z naloksonem czy bez naloksonu). Decyzję tę uzasadniono opiniami ekspertów klinicznych, wynikami badań przedstawionych w AKL i informacjami o braku efektu terapeutycznego naloksonu w ChPL Suboxone.
- Mała liczba ekspertów klinicznych, którzy wzięli udział w badaniu kwestionariuszowym. Zarazem wskazano na zgodność wyników tego badania z wynikami ogólnoeuropejskich badań obserwacyjnych INSIGHT 2012 i EQUATOR 2012.

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. z 2015 r., poz 345).

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.

Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Ocena przedstawiona w niniejszym rozdziale uwzględnia ustalenia podjęte podczas prac zespołu ds. bieżącej oceny analiz ekonomicznych.

Tabela 25. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Brak uwag.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	W uzupełnieniu wniosku odnośnie wymagań minimalnych wnioskodawca przedstawił proponowane rozwiązania prawne mające umożliwić stosowanie leku Suboxone w warunkach ambulatoryjnych.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	Brak uwag.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Brak uwag.
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	?	W analizie klinicznej wykazano przewagę Suboxone względem PLC, brak różnic między Suboxone a buprenorfiną, natomiast względem metadonu wyniki badań klinicznych były niejednoznaczne.
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	Perspektywa NFZ, wspólna i społeczna.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Z uwagi na wysokie koszty społeczne uzależnienia od opioidów i cele leczenia substytucyjnego uwzględnienie perspektywy społecznej jest wskazane.
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	?	W analizie klinicznej nie wykazano jednoznacznie dodatkowego efektu zdrowotnego leku Suboxone względem metadonu ani leczenia ambulatoryjnego względem leczenia w wyspecjalizowanym ośrodku. W analizie ekonomicznej oparto się na wynikach badań retrospektywnych w długim horyzoncie czasowym w warunkach praktyki klinicznej.
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	Przyjęto maksymalny dostępny technicznie w modelu horyzont analizy – ok. 104 lat. Śmierć wszystkich pacjentów następuje przed upływem tego czasu.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Brak uwag.
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	NIE	Nie uwzględniono kosztów związanych z chorobami zakaźnymi wśród osób używających dożylnie substancji niedozwolonych. Przy przyjętych założeniach o dodatkowych efektach zdrowotnych leku Suboxone jest to podejście konserwatywne.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	Brak uwag.
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Brak uwag.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?	NIE	Analiza ekonomiczna 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. Szczegółowe uwagi dotyczące aspektów prawnych przedstawiono w rozdziale 13.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
		Uwarunkowania prawne na stronie 125

? - nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

Ocena modelu wnioskodawcy

Agencja przeprowadziła weryfikację wewnętrzną modelu w otrzymanym skoroszycie kalkulacyjnym, polegającą na sprawdzeniu:

- zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy,
- czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne ze stanem aktualnym na dzień analizy,
- czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami,
- poprawności formuł w elektronicznym pliku modelu.

W arkuszu dotyczącym analizy wrażliwości wykryto błąd polegający na przypisaniu jednej z kolumn błędnych wartości. Błąd ten nie pojawił się w opisywanych w analizie wynikach i nie wpływa na płynące z niej wnioski.

Koszty chorób zakaźnych

W analizie wnioskodawcy nie wzięto pod uwagę dodatkowych kosztów związanych z zakażeniami m.in. wirusami HIV i HCV wśród osób stosujących dożylnie narkotyki. Dożylna droga podania substancji przez osoby uzależnione wiąże się ze zwiększonym ryzykiem chorób zakaźnych, a redukcja tego ryzyka jest jednym z celów terapii substytucyjnej. Z uwagi na uwzględniony w analizie wnioskodawcy mniejszy odsetek pacjentów stosujących niedozwolone substancje w trakcie leczenia preparatem Suboxone, a także większą retencję w leczeniu w warunkach ambulatoryjnych, nieuwzględnienie tych kosztów prawdopodobnie wpływa negatywnie na uzyskiwane wyniki wnioskowanej technologii i tym samym stanowi podejście konserwatywne.

Prawdopodobieństwo zgonu wśród leczonych metadonem

Prawdopodobieństwo zgonu w trakcie leczenia metadonem zostało obliczone na podstawie wskaźnika SMR z badania Mathers 2012. Wskaźnik ten uzyskano dla zdefiniowanej ogólnie populacji osób stosujących dożylnie narkotyki i przypisanie go populacji leczonej jest obarczone ryzykiem przeszacowania śmiertelności w tej grupie. Zarazem wrażliwość uzyskanych wyników na zmiany tego wskaźnika jest niewielka – nawet przyjęcie przez niego skrajnej (i nierealistycznej) wartości 1, wskazującej na brak różnic między pacjentami w terapii a populacją ogólną, skutkuje zmianą wartości ICUR względem metadonu o 14% (do 6 353 PLN/QALY), a względem buprenorfiny o 140% (do 29 387 PLN/QALY) z perspektywy NFZ; niezależnie zaś od przyjętej perspektywy, zmiany tego wskaźnika nie prowadzą do zmiany wnioskowania na temat kosztowej użyteczności wnioskowanej technologii.

Dawkowanie wnioskowanej technologii

Dużą niepewnością obarczona jest średnia dzienna dawka buprenorfiny przyjęta w analizie. Jest ona niższa niż dawka stosowana w większości badań ocenianych w analizie klinicznej wnioskodawcy (w badaniach obserwacyjnych włączonych do AWA średnie dobowe dawki wynosiły 12,98 mg i 14,8 mg). Również w przytaczanym w AE badaniu INSIGHT przeprowadzonym w 2012 roku średnia podawana przez polskich lekarzy dawka buprenorfiny wynosiła [redacted]. Należy jednakże zwrócić uwagę na duży zakres przytaczanych w odpowiedziach dawek - [redacted] – oraz niewielką liczbę respondentów [redacted]. Tym samym uzyskane odpowiedzi zawierały dawki przekraczające maksymalne dopuszczalne w ChPL Suboxone. Analiza wrażliwości wykazała dużą wrażliwość wyniku analizy na zmianę tego parametru, zwłaszcza w porównaniu z buprenorfiną w monoterapii (co wynika z niezmienności kosztu terapii ramach programu leczenia substytucyjnego NFZ przy zmianie dawkowania leku). Wprowadzenie zaś przez Agencję przytoczonej powyżej wartości do modelu prowadziło do zmiany wnioskowania na temat opłacalności wnioskowanej technologii względem buprenorfiny (ale nie metadonu), przy wskaźnikach ICUR wynoszących odpowiednio 257 385 PLN/QALY i 340 807 PLN/QALY z perspektywy NFZ i wspólnej.

Również w badaniach obserwacyjnych przeprowadzonych w warunkach europejskich obserwuje się duże zróżnicowanie dawek. W uwzględnionym w analizie klinicznej badaniu Curcio 2008 w grupie 488 pacjentów

poddanych długotrwałym (>6 miesięcy) terapii buprenorfiną z naloksonem, średnia dobową dawką wynosiła 14,8 mg. Natomiast w opisanym w analizie ekonomicznej badaniu Geitona 2012 w oparciu o dane dotyczące 1908 pacjentów leczonych buprenorfiną lub produktem łączonym buprenorfiny z naloksonem średnią dobową dawkę buprenorfiny oszacowano na 9,46 mg. Tym samym wartość tego parametru modelu jest wysoce niepewna.

Warty uwagi jest przy tym fakt, iż przyjęta dawka buprenorfiny stosowana w leku Suboxone jest tożsama z dawką buprenorfiny stosowaną w programach leczenia substytucyjnego. Przyjęcie wyższej dawki nie prowadzi do wzrostu wskaźnika CUR dla monoterapii buprenorfiną z perspektywy NFZ i wspólnej, jednak wiąże się z (nieuwzględnianymi w niniejszej analizie) większymi kosztami zakupu leku ponoszonymi przez ośrodki leczenia substytucyjnego.

Koszty społeczne

Do oszacowania kosztów przestępstw popełnianych przez pacjentów leczonych substytucyjnie i po zakończeniu leczenia pochodzą z badania opublikowanego jedynie w formie abstraktu oraz plakatu konferencyjnego; tym samym niemożliwa jest ocena wiarygodności przedstawionych w nim wyników. Jest to tym bardziej istotne, że przytoczone w badaniu koszty dotyczące pacjentów leczonych metadonem są 14,26 razy wyższe niż w przypadku pacjentów leczonych lekiem Suboxone. Należy też zwrócić uwagę, że badanie to było finansowane przez wnioskodawcę, ponadto przedstawia koszty w warunkach brytyjskich, które mogą nie odpowiadać warunkom polskim. Zrównanie tego parametru dla obu interwencji na poziomie przypisanym metadonowi nie prowadziłoby do zmiany wnioskowania o opłacalności wnioskowanej interwencji, lecz wartości ICUR wzrosłyby do 18 980 PLN/QALY (Suboxone vs MET) i 48 935 PLN/QALY (Suboxone vs BUP), a tym samym Suboxone nie dominowałby nad komparatorami.

Agencja uważa też przyjęcie takiej samej wartości tego parametru po zakończeniu terapii za nierealistyczne (m.in. w świetle badania Bukten 2013). Nie odnaleziono jednak dokładnych danych umożliwiających oszacowanie zmiany kosztu działalności przestępczej po zakończeniu leczenia, a ze względu na założenie o większej retencji pacjentów w przypadku leczenia ambulatoryjnego sprawia, że zwiększenie tego parametru działa na korzyść ocenianej interwencji. Założenie wnioskodawcy jest zatem założeniem konserwatywnym.

Warunki stosowania ocenianej interwencji

Model wnioskodawcy opiera się na założeniu wprowadzenia zmian prawnych umożliwiających prowadzenie terapii substytucyjnej w warunkach ambulatoryjnych z wydaniem leku na receptę. Obecne przepisy prawne nie pozwalają na stosowanie leku Suboxone zgodnie z założeniami modelu. Tym samym wszystkie uzyskane wyniki analizy odnoszą się do sytuacji hipotetycznej. Szczegółowy opis aspektów prawnych znajduje się w rozdziale 13. Uwarunkowania prawne na stronie 120.

Wyniki analizy ekonomicznej

Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W poniższych tabelach przedstawiono zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych w analizie podstawowej wnioskodawcy.

Tabela 26. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania Suboxone vs: MET, BUP w dożywotnim horyzoncie czasowym

Efekty zdrowotne	BUP/NAL	MET	BUP
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	10,8140	9,8698	10,5586

Tabela 27. Zestawienie kosztów porównania dla Suboxone vs: MET, BUP w dożywotnim horyzoncie czasowym [PLN]

Kategoria kosztów	Suboxone	MET	BUP
Perspektywa NFZ			
Koszt świadczeń: 5.15.22.0000022 lub 5.15.22.0000024	-	22 786,72	15 731,65
Koszt świadczeń: 5.15.22.0000023 lub 5.15.22.0000025	-	37 594,92	45 494,97
Koszt dodatkowych świadczeń w warunkach ambulatoryjnych (5.15.12.0000271)	25 696,23	0,00	0,00
Kwota refundacji Suboxone stosowanego w warunkach ambulatoryjnych	36 275,60	-	-

Kategoria kosztów	Suboxone	MET	BUP
Dodatkowe koszty bezpośrednie medyczne	35 627,80	31 955,65	33 255,58
Koszty łączne	97 599,63	92 337,29	94 482,20
Perspektywa wspólna			
Koszt świadczeń: 5.15.22.0000022 lub 5.15.22.0000024	-	22 786,72	15 731,65
Koszt świadczeń: 5.15.22.0000023 lub 5.15.22.0000025	-	37 594,92	45 494,97
Koszt dodatkowych świadczeń w warunkach ambulatoryjnych (5.15.12.0000271)	25 696,23	0,00	0,00
Kwota refundacji Suboxone stosowanego w warunkach ambulatoryjnych	44 090,92	-	-
Dodatkowe koszty bezpośrednie medyczne	35 627,80	31 955,65	33 255,58
Koszty łączne	105 414,95	92 337,29	94 482,20
Perspektywa społeczna			
Koszty bezpośrednie medyczne (perspektywa płatnika za świadczenia medyczne)	105 414,95	92 337,29	94 482,20
Koszt utraconej produktywności związany z przedwczesnym zgonem pacjentów	23 590,92	27 037,96	24 458,38
Koszt utraconej produktywności związany z przejściową absencją pracowniczą pacjentów	5 618,24	5 975,05	5 428,84
Koszt dokonanych przestępstw	84 862,96	168 374,45	99 556,92
Koszty łączne	219 487,08	293 724,75	223 926,34

Tabela 28. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy dla porównania Suboxone vs: MET, BUP w dożywotnym horyzoncie czasowym

Parametr	Suboxone vs MET	Suboxone vs BUP
Różnica wyników zdrowotnych [QALY]	0,9442	0,2554
Perspektywa NFZ		
Różnica kosztów [PLN]	5 262,34	3 117,43
ICUR [PLN/QALY]	5 573	12 206
Perspektywa wspólna		
Różnica kosztów [PLN]	13 077,66	10 932,75
ICUR [PLN/QALY]	13 851	42 806
Perspektywa społeczna		
Różnica kosztów [PLN]	-74 237,67	-4 439,26
ICUR [PLN/QALY]	Dominujący	Dominujący

Analiza kosztów-użyteczności przedstawiona przez wnioskodawcę wykazała, iż terapia lekiem Suboxone jest bardziej skuteczna, lecz również droższa od leczenia metadonem lub buprenorfiną z perspektywy NFZ i wspólnej, natomiast bardziej skuteczna i tańsza z perspektywy społecznej. Z perspektywy NFZ wskaźnik ICUR wyniósł 5 573 PLN/QALY w odniesieniu do metadonu i 12 206 PLN/QALY w odniesieniu do buprenorfiny. Z perspektywy wspólnej wskaźnik ICUR wyniósł 13 851 PLN/QALY w odniesieniu do metadonu i 42 806 PLN/QALY w odniesieniu do buprenorfiny. Wreszcie z perspektywy społecznej wskaźnik ICUR wyniósł -78 625 PLN/QALY w odniesieniu do metadonu i -17 382 PLN/QALY w odniesieniu do buprenorfiny. Wszystkie wskaźniki ICUR są niższe niż ustalony obecnie na poziomie 119 577 PLN/QALY próg opłacalności, a tym samym terapia Suboxone we wszystkich wariantach jest opłacalna. Ponadto z perspektywy społecznej jest ona dominująca w odniesieniu do komparatorów.

Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Wnioskodawca oszacował zarówno wartość progową ceny zbytu netto dla aktualnego progu opłacalności wynoszącego 119 577 PLN, jak i, ze względu na brak randomizowanych badań wykazujących wyższość Suboxone nad komparatorami, cenę zbytu netto, przy której wartość wskaźnika CUR wnioskowanej

technologii jest równa wartości wskaźnika CUR komparatorów. Uzyskane wartości ceny przedstawiono w tabeli poniżej. Czcionką **bold** zaznaczono progowe wartości ceny niższe niż wnioskowana cena zbytu netto preparatów Suboxone.

Tabela 29. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy dla porównania Suboxone vs: MET, BUP w dożywotnym horyzoncie czasowym

Kategoria prog	Prezentacja leku	Cena zbytu netto vs MET [PLN]	Cena zbytu netto vs BUP [PLN]
Perspektywa NFZ			
Zrównanie wartości CUR	2 mg + 0,5 mg	27,0576	24,0028
	8 mg + 2 mg	80,6005	71,5005
Zrównanie z progiem opłacalności	2 mg + 0,5 mg	100,5271	43,6055
	8 mg + 2 mg	299,4547	129,8941
Perspektywa wspólna			
Zrównanie wartości CUR	2 mg + 0,5 mg	22,0673	19,4977
	8 mg + 2 mg	65,7350	58,0806
Zrównanie z progiem opłacalności	2 mg + 0,5 mg	86,3531	36,4997
	8 mg + 2 mg	257,2325	108,7270
Perspektywa społeczna			
Zrównanie wartości CUR	2 mg + 0,5 mg	87,9228	30,5716
	8 mg + 2 mg	261,9082	91,0680
Zrównanie z progiem opłacalności	2 mg + 0,5 mg	141,6291	45,8447
	8 mg + 2 mg	421,8912	136,5644

Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości uwzględniającą wartości skrajne 44 kluczowych parametrów, jak również analizę wielokierunkową dla stopy dyskontowania dla kosztów i efektów zdrowotnych, horyzontu czasowego, a także przyjęcia wartości z alternatywnych źródeł danych dla różnicy w retencji i śmiertelności między Suboxone i metadonem, stopnia i okresu wzrostu śmiertelności po zaprzestaniu leczenia oraz jakości życia w poszczególnych terapiach i stanach. Przeprowadzono też analizę bez uwzględnienia w perspektywie społecznej kosztów związanych z przestępczością lub, alternatywnie, z absencją pracowniczą. Wreszcie przeprowadzono także analizę minimalizacji kosztów zakładającą takie same efekty zdrowotne Suboxone jak metadonu.

Tabela 30. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla porównania Suboxone vs: MET, BUP w dożywotnym horyzoncie czasowym

Zmieniony parametr	Wartość w analizie wrażliwości	Perspektywa NFZ			Perspektywa wspólna		
		ICUR [zł/QALY]	Względna zmiana ICUR* [%]	Cena progowa zbytu netto [zł/opakowanie]	ICUR [zł/QALY]	Względna zmiana ICUR* [%]	Cena progowa zbytu netto [zł/opakowanie]
Suboxone vs MET							
Wyniki analizy podstawowej	-	5 573	-	2 mg + 0,5 mg: 100,53	13 851	-	2 mg + 0,5 mg: 86,3531
				8 mg + 2 mg: 299,45			8 mg + 2 mg: 257,2325
Roczna stopa dyskontowania dla kosztów	0%	19 634	252,3%	2 mg + 0,5 mg: 68,36	32 156	132,2%	2 mg + 0,5 mg: 58,05
				8 mg + 2 mg: 203,62			8 mg + 2 mg: 172,91
Roczna stopa dyskontowania dla kosztów i efektów	0%/0%	11 445	105,4%	2 mg + 0,5 mg: 106,30	18 745	35,3%	2 mg + 0,5 mg: 91,43
				8 mg + 2 mg: 316,66			8 mg + 2 mg: 272,37
Średnia dawka podtrzymująca buprenorfiny (w Suboxone) [mg/dzień]	11,8	21 188	280,2%	2 mg + 0,5 mg: 70,97	32 829	137,0%	2 mg + 0,5 mg: 60,34
				8 mg + 2 mg: 211,41			8 mg + 2 mg: 179,76
HR dla retencji przy leczeniu subst. w warunkach ambulatoryjnych w odniesieniu do leczenia w ośrodku	1,70	11 895	113,4%	2 mg + 0,5 mg: 100,14	19 753	42,6%	2 mg + 0,5 mg: 86,02
				8 mg + 2 mg: 298,31			8 mg + 2 mg: 256,23
Koszt punktu za świadczenia z zakresu 04.1740.008.02 [PLN]	7,50	13 990	151,0%	2 mg + 0,5 mg: 94,88	22 268	60,8%	2 mg + 0,5 mg: 81,38
				8 mg + 2 mg: 282,63			8 mg + 2 mg: 242,43
Wysokość dodatkowego miesięcznego kosztu w trakcie leczenia u osób niewstrzykujących subst. niedozwolonych [PLN]	1 031,48	30 522	447,7%	2 mg + 0,5 mg: 83,79	38 799	180,1%	2 mg + 0,5 mg: 71,62
				8 mg + 2 mg: 249,58			8 mg + 2 mg: 213,35
Różnica pomiędzy jakością życia pacjentów stosujących Suboxone i metadon	-0,0305	14 819	165,9%	2 mg + 0,5 mg: 42,44	36 828	165,9%	2 mg + 0,5 mg: 96,94
				8 mg + 2 mg: 150,32			8 mg + 2 mg: 126,43
Suboxone vs BUP							
Wyniki analizy podstawowej	-	12 206	-	2 mg + 0,5 mg: 108,73	42 806	-	2 mg + 0,5 mg: 36,50
				8 mg + 2 mg: 129,89			8 mg + 2 mg: 108,73
Roczna stopa dyskontowania dla kosztów	0%	47185	286,6%	2 mg + 0,5 mg: 98,48	93 478	118,4%	2 mg + 0,5 mg: 27,26
				8 mg + 2 mg: 98,48			8 mg + 2 mg: 81,20
Roczna stopa dyskontowania dla kosztów i efektów	0%/0%	24 494	100,7%	2 mg + 0,5 mg: 98,48	48 525	13,4%	2 mg + 0,5 mg: 38,62

Zmieniony parametr	Wartość w analizie wrażliwości	Perspektywa NFZ			Perspektywa wspólna		
		ICUR [zł/QALY]	Względna zmiana ICUR* [%]	Cena progowa zbytu netto [zł/opakowanie]	ICUR [zł/QALY]	Względna zmiana ICUR* [%]	Cena progowa zbytu netto [zł/opakowanie]
				8 mg + 2 mg: 91,85			8 mg + 2 mg: 115,07
Średnia dawka podtrzymująca buprenorfiny (w Suboxone) [mg/dzień]	11,8	69 932	472,9%	2 mg + 0,5 mg: 98,48	112 969	163,9%	2 mg + 0,5 mg: 25,31
				8 mg + 2 mg: 131,45			8 mg + 2 mg: 75,39
HR dla retencji przy leczeniu subst. w warunkach ambulatoryjnych w odniesieniu do leczenia w ośrodku	1,70	26 677	118,6%	2 mg + 0,5 mg: 98,48	47 761	11,6%	2 mg + 0,5 mg: 40,76
				8 mg + 2 mg: 144,48			8 mg + 2 mg: 121,43
OR dla retencji przy leczeniu Suboxone względem metadonu	0,54	27 193	122,8%	2 mg + 0,5 mg: 98,48	54 491	27,3%	2 mg + 0,5 mg: 36,50
				8 mg + 2 mg: 129,89			8 mg + 2 mg: 108,73
Koszt punktu za świadczenia z zakresu 04.1740.008.02 [PLN]	7,50	43 759	258,5%	2 mg + 0,5 mg: 98,48	74 359	73,7%	2 mg + 0,5 mg: 31,60
				8 mg + 2 mg: 113,24			8 mg + 2 mg: 94,13
Wysokość dodatkowego miesięcznego kosztu w trakcie leczenia u osób wstrzykujących subst. niedozwolonych [PLN]	7,08	26 132	114,1%	2 mg + 0,5 mg: 98,48	56 732	32,5%	2 mg + 0,5 mg: 34,38
				8 mg + 2 mg: 122,54			8 mg + 2 mg: 102,29
Wysokość dodatkowego miesięcznego kosztu w trakcie leczenia u osób niewstrzykujących subst. niedozwolonych [PLN]	1 031,48	98 778	709,3%	2 mg + 0,5 mg: 98,48	129 378	202,2%	2 mg + 0,5 mg: 23,08
				8 mg + 2 mg: 84,20			8 mg + 2 mg: 68,76

*obliczenia własne Agencji

Spośród testowanych zmian parametrów do zmiany wnioskowania na temat opłacalności wnioskowanej technologii w odniesieniu do buprenorfiny prowadzi jedynie przyjęcie górnej granicy dodatkowego miesięcznego kosztu wśród pacjentów niewstrzykujących niedozwolonych substancji w trakcie leczenia. W tym wypadku wskaźnik ICUR z perspektywy wspólnej przyjmuje wartość 129 378, a więc powyżej obowiązującego progu opłacalności w wysokości 119 577 PLN/QALY.

Natomiast największą względną zmianę wskaźnika ICUR powoduje zmiana wysokości dodatkowego miesięcznego kosztu w trakcie leczenia u osób niewstrzykujących substancji niedozwolonych (447%) w porównaniu z metadonem oraz wysokości średniej dawki podtrzymującej w terapii Suboxone w porównaniu z buprenorfiną (472,9%). W żadnym z tych przypadków nie dochodzi jednak do zmiany wnioskowania na temat opłacalności ocenianej interwencji.

Żaden z rozważanych scenariuszy w analizie wrażliwości nie doprowadził do zmiany wnioskowania w odniesieniu do perspektywy społecznej.

Wnioskodawca przeprowadził także probabilistyczną analizę wrażliwości dotyczącą zakresu zmienności wyników analizy podstawowej. Jej wyniki, przy uwzględnieniu wspomnianego wyżej progu opłacalności, wskazują na:

- 99% prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności Suboxone względem z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej,
- 96% prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności Suboxone względem buprenorfiny z perspektywy płatnika publicznego,
- 89% prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności Suboxone względem buprenorfiny z perspektywy wspólnej.

Dodatkowy scenariusz

W ramach dodatkowego porównania Suboxone z produktem Bunondol stosowanym w warunkach ambulatoryjnych przyjęto jedynie perspektywę wspólną, jako że lek ten nie jest refundowany w tym wskazaniu. Jedynym kosztem różnicującym obie interwencje jest koszt leków. Wykazano różnicę całkowitych kosztów wynoszącą [REDACTED] PLN na korzyść wnioskowanej technologii. Oszacowano ceny progowe na 38,68 PLN dla Suboxone 2 mg + 0,5 mg oraz 115,22 PLN dla Suboxone 8 mg + 2 mg.

Obliczenia własne Agencji

W związku z tym, iż odnalezione badania bezpośrednio porównujące Suboxone z metadonem nie dostarczają jednoznacznych wyników pozwalających na wnioskowanie odnośnie różnic w efektach klinicznych (skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa) tych technologii oraz zachodzeniem okoliczności określonych art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji leków, Agencja przedstawiła poniżej obliczenia własne dotyczące ceny progowej wnioskowanego leku w oparciu o porównanie kosztów stosowania wnioskowanej oraz technologii alternatywnej, tj. metadonu. Obliczenia przedstawiono zgodnie z metodyką określoną w art. 13 ust. 4 ustawy o refundacji leków, tj. tak aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, dotychczas finansowanej ze środków publicznych.

Ponadto, w związku z niepewnością związaną z uwzględnioną w analizie wnioskodawcy dawką leku Suboxone na poziomie [redacted] dziennie stosowaną przez chorych w leczeniu substytucyjnym, Agencja postanowiła przeprowadzić obliczenia własne z uwzględnieniem alternatywnych danych polskich w tym zakresie, przyjmując wartość średniej dziennej dawki leku Suboxone na poziomie [redacted] zgodnie z wynikami niepublikowanego badania ankietowego INSIGHT przeprowadzonego wśród [redacted] klinicznych.

W obliczeniach nie zmieniano innych danych z analizy wnioskodawcy odnośnie zużycia zasobów oraz przyjętych kosztów bezpośrednich.

Należy zauważyć, że ze względu na obecny sposób finansowania leczenia substytucyjnego w Polsce, które rozliczane jest wyceną punktową za dzień udziału w programie, dawka metadonu nie ma wpływu na wyniki przedstawionych obliczeń (NFZ finansuje zryczałtowany koszt udziału pacjenta w programie niezależnie od dawek stosowanych leków).

Ponadto, w związku z uwarunkowaniami prawnymi dotyczącymi finansowania leków wydawanych w aptecce oraz poziomem refundacji za leki do wartości limitu, obliczenie ceny progowej nie zawsze jest możliwe, ponieważ NFZ finansuje wyłącznie wartość limitu określoną przez większe opakowanie leku Suboxone 8 mg + 2 mg.

Wyniki oszacowań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31. Koszt stosowania leku Suboxone względem kosztu stosowania metadonu (PLN)

Wariant obliczeń		Suboxone stosowany ambulatoryjnie	Metadon stosowany w programie leczenia substytucyjnego	Cena Progowa 8 mg + 2 mg (wnioskowana [redacted] PLN)	Cena Progowa 2 mg + 0,5 mg (wnioskowana [redacted] PLN)
Perspektywa NFZ					
Koszt leku	Za DDD	[redacted]	nd (5,48)*	-	-
	Za mg	[redacted]	nd (0,22)*	-	-
Koszt podania	dzienny	9,49	nd	-	-
Koszt dziennej terapii, PLN	DDD	[redacted]	28,27	109,00	na
	Średnia dawka dzienna	[redacted]	28,27	42,20	9,40
Perspektywa wspólna					
Koszt leku	Za DDD	[redacted]	nd (6,28)*	-	-
	Za mg	[redacted]	nd (0,25)*	-	-
Koszt podania	dzienny	9,49	nd	-	-
Koszt dziennej terapii, PLN	DDD	[redacted]	28,27	100,50	39,70
	Średnia dawka	[redacted]	28,27	11,80	na

Wariant obliczeń	Suboxone stosowany ambulatoryjnie	Metadon stosowany w programie leczenia substytucyjnego	Cena Progowa 8 mg + 2 mg (wnioskowana [] PLN)	Cena Progowa 2 mg + 0,5 mg (wnioskowana [] PLN)
Perspektywa NFZ				
	dzienna			

*cena leku zgodnie z wykazem leków refundowanych

na- nie można wyliczyć, ze względu na limit finansowania wyznaczony na innym produkcie

Cena progowa zbytu netto wnioskowanego do objęcia refundacją leku Suboxone dla opakowania 8 mg+2 mg zgodnie z przeprowadzonymi obliczeniami przeprowadzonymi z uwzględnieniem DDD oraz średniej dawki leku wyniosła odpowiednio 109,00 PLN oraz 42,20 PLN w perspektywie NFZ oraz odpowiednio 100,50 PLN i 11,80 w perspektywie wspólnej. Natomiast dla opakowania leku Suboxone 2 mg +0,5 mg zgodnie z przeprowadzonymi obliczeniami przeprowadzonymi z uwzględnieniem DDD nie można obliczyć wyników, a z uwzględnieniem średniej dawki leku wyniosła 9,40 PLN w perspektywie NFZ oraz odpowiednio 39,70 PLN w perspektywie wspólnej dla DDD i nie można wyznaczyć ceny progowej dla średniej dawki leku.

Powyższe obliczenia uzyskane przy uwzględnieniu średniej dawki leku Suboxone należy traktować z ostrożnością ze względu na niepewność związaną ze średnim zużyciem leku.

Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i z perspektywy społecznej rozszerzenia dostępu do stosowania produktu leczniczego Suboxone 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.

Wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów-żyteczności w horyzoncie dożywoć (104 lata, maksymalny dostępny technicznie w modelu) z perspektywy NFZ, wspólnej i społecznej.

Analiza kosztów-żyteczności przedstawiona przez wnioskodawcę wykazała, iż terapia lekiem Suboxone w warunkach ambulatoryjnych jest bardziej skuteczna, lecz również droższa niż terapia metadonem i monoterapia buprenorfiną z perspektywy NFZ i wspólnej. Wskaźnik ICUR dla porównania z metadonem wyniósł 5 573 PLN/QALY z perspektywy NFZ i 13 851 PLN/QALY z perspektywy wspólnej. W przypadku porównania z buprenorfiną wyniósł on 12 206 PLN/QALY z perspektywy NFZ i 42 806 PLN/QALY z perspektywy wspólnej. Wszystkie wskaźniki ICUR są niższe niż ustalony obecnie na poziomie 119 577 PLN/QALY próg opłacalności, a tym samym terapia preparatem Suboxone jest opłacalna względem obu komparatorów. Przy przyjęciu perspektywy wspólnej wartości ICUR wyniosły -78 625 PLN/QALY względem metadonu i -17 382 PLN/QALY względem buprenorfiny, co oznacza dominację Suboxone nad obiema technologiami opcjonalnymi.

Ceny progowe zbytu netto oszacowane dla wartości ICUR przedstawionych w analizie podstawowej wynoszą dla porównania z metadonem 100,53 PLN (Suboxone 2 mg + 0,5 mg) i 299,45 PLN (Suboxone 8 mg + 2 mg) z perspektywy NFZ, 86,35 PLN (Suboxone 2 mg + 0,5 mg) i 257,23 PLN (Suboxone 8 mg + 2 mg) z perspektywy wspólnej oraz 141,63 PLN (Suboxone 2 mg + 0,5 mg) i 421,89 PLN (Suboxone 8 mg + 2 mg) z perspektywy społecznej. Oszacowane ceny progowe są wyższe od wnioskowanej ceny leku Suboxone.

W wyniku deterministycznej analizy wrażliwości przedstawionej przez wnioskodawcę tylko przyjęcie górnej granicy kosztu dodatkowych świadczeń medycznych u osób w trakcie leczenia niewstrzykujących niedozwolonych substancji spowodowało zmianę wnioskowania względem buprenorfiny. Wskaźnik ICUR wyniósł w tym przypadku 129 378 PLN/QALY z perspektywy wspólnej. Żadna inna alternatywna wartość parametrów nie prowadziła do zmiany wnioskowania na temat opłacalności wnioskowanej.

Probabilistyczna analiza wrażliwości wykazała 99% prawdopodobieństwo opłacalności wnioskowanej technologii względem metadonu z perspektywy NFZ i wspólnej, 96% prawdopodobieństwo jej opłacalności względem buprenorfiny z perspektywy NFZ i 89% prawdopodobieństwo jej opłacalności względem buprenorfiny z perspektywy wspólnej.

Głównymi ograniczeniami i niepewnościami analizy w opinii Agencji były:

Leczenie substytucyjne uzależnienia od narkotyków opioidowych

- Nieuwzględnienie kosztów związanych z chorobami zakaźnymi wśród osób używających dożylnie substancji niedozwolonych;
- Przyjęcie prawdopodobieństwa zgonu u osób leczonych substytucyjnie na podstawie badania dotyczącego ogólnej populacji osób używających dożylnie substancji niedozwolonych,
- Wysoką niepewność uwzględnionej dobowej dawki buprenorfiny w terapii preparatem Suboxone
- Niska wiarygodność uwzględnionego kosztu przestępstw popełnianych przez analizowaną populację w trakcie leczenia i po jego zakończeniu

Oparcie modelu na założeniu przyjęcia zmian prawnych proponowanych przez wnioskodawcę.

W związku z tym, iż 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 oraz zachodzeniem okoliczności określonych art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji leków, Agencja przedstawiła poniżej obliczenia własne dotyczące ceny progowej wnioskowanego leku w oparciu o porównaniem kosztów stosowania wnioskowanej oraz technologii alternatywnej, tj. metadonu. Obliczenia przedstawiono zgodnie z metodyką określoną w art. 13 ust. 4 ustawy o refundacji leków, tj. tak aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, dotychczas finansowanej ze środków publicznych.

Ponadto, w związku z niepewnością związaną z uwzględnioną w analizie wnioskodawcy dawką leku Suboxone na poziomie [redacted]/dziennie stosowaną przez chorych w leczeniu substytucyjnym, Agencja postanowiła przeprowadzić obliczenia własne z uwzględnieniem alternatywnych danych polskich w tym zakresie, przyjmując wartość średniej dziennej dawki leku Suboxone na poziomie [redacted] zgodnie z wynikami niepublikowanego badania ankietowego INSIGHT przeprowadzonego wśród [redacted]

Cena progowa zbytu netto wnioskowanego do objęcia refundacją leku Suboxone dla opakowania 8 mg+2 mg zgodnie z przeprowadzonymi obliczeniami przeprowadzonymi z uwzględnieniem DDD oraz średniej dawki leku wyniosła odpowiednio 109,00 PLN oraz 42,20 PLN w perspektywie NFZ oraz odpowiednio 100,50 PLN i 11,80 w perspektywie wspólnej. Natomiast dla opakowania leku Suboxone 2 mg +0,5 mg zgodnie z przeprowadzonymi obliczeniami przeprowadzonymi z uwzględnieniem DDD nie można obliczyć wyników, a z uwzględnieniem średniej dawki leku wyniosła 9,40 PLN w perspektywie NFZ oraz odpowiednio 39,70 PLN w perspektywie wspólnej dla DDD i nie można wyznaczyć ceny progowej dla średniej dawki leku..

Powyższe obliczenia uzyskane przy uwzględnieniu średniej dawki leku Suboxone należy traktować z ostrożnością ze względu na niepewność związaną ze średnim zużyciem leku.

5. Ocena analizy wpływu na budżet

Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Analiza przedstawiona przez wnioskodawcę miała na celu ocenę konsekwencji finansowych dla NFZ i świadczeniobiorców związanych z finansowaniem w warunkach ambulatoryjnych ze środków publicznych preparatu łączonego Suboxon (buprenorfina + nalokson) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od narkotyków opioidowych u pacjentów powyżej 15 roku życia.

Populacja i wielkość sprzedaży

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci (powyżej 15 lat) ze wskazaniem do leczenia substytucyjnego uzależnienia od narkotyków opioidowych, w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego.

Wielkość populacji docelowej oszacowano na podstawie danych z NFZ i Krajowego Biura ds. Przeciwdziałania Narkomanii dot. liczby pacjentów leczonych w programach substytucyjnych w Polsce w 2009-2012 r. W celu oszacowania liczby osobodni terapii (sumaryczna liczba kontraktu dla produktu), pozyskano informacje z Informatora o umowach z NFZ za lata 2009-2014 r. Informacje z okresu 2011 – 2014 ekstrapolowano na horyzont analizy wpływu na budżet, tj. 2015 -2020.

Oszacowana liczba pacjentów leczonych substytucyjnie wyniosła od 1677 w 2009 roku do 1939 w 2014 r. Dane te ekstrapolowano na kolejne lata, uzyskując wartości od ok. 2042 pacjentów w 2015 r. do ok. 2497 pacjentów w 2020 r.

Udział metadonu w leczeniu pacjentów uzależnionych od opiatów oszacowano na podstawie przeprowadzonego przez wnioskodawcę badania ankietowego wśród 5 ekspertów klinicznych w 2013 r. na poziomie [redacted]. Oszacowany odsetek jest zbliżony do pozyskanego i przedstawionego przez wnioskodawcę z badania INSIGHT przeprowadzonego w Polsce w 2012 roku, tj. [redacted]. W analizie podstawowej wykorzystano najbardziej aktualne dane, tj. z 2013 r. Na tej podstawie przyjęto także, że odsetek pacjentów stosujących obecnie Suboxone w leczeniu substytucyjnym wynosi [redacted] ([redacted]).

Dane pozyskane od ekspertów pozwoliły także na oszacowanie odsetka pacjentów predysponowanych (u których można zastosować leczenie) do leczenia produktem Suboxone na poziomie [redacted] oraz stopnia przekwalifikowania się pacjentów z metadonu na Suboxone w przypadku rozszerzenia dostępu do wnioskowanej technologii [redacted]. Na podstawie tych danych wnioskodawca przyjął, że udział pacjentów stosujących Suboxone w scenariuszu nowym będzie wynosił 27,2% (zakres w scenariuszu minimalnym - maksymalnym od 17,3% do 38,3%).

Na podstawie powyższych założeń wnioskodawca oszacował, iż liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia Suboxone wyniesie od 253 do 690 odpowiednio w latach 2015 – 2020.

Perspektywa

Perspektywa płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (NFZ) oraz perspektywa świadczeniobiorcy, tj. pacjenta.

Horyzont czasowy

6 lat (okres 01.05.2015 r. do 31.12.2020 r.)

Kluczowe założenia

W analizie wnioskodawcy przyjęto następujące scenariusze:

- scenariusz istniejący – zakładający brak refundacji preparatu Suboxone w warunkach ambulatoryjnych, (produkt Suboxone będzie wydawany chorym na dotychczasowych zasadach w ramach programu leczenia substytucyjnego);
- scenariusz nowy – zakładający, że lek Suboxone uzyska refundację i będzie stosowany w programie leczenia substytucyjnego w warunkach leczenia ambulatoryjnego.

Oszacowania wyników analizy w wariantach minimalnym i maksymalnym oparto na podstawie przyjęcia skrajnych wartości dotyczących wielkości analizowanej populacji.

Wnioskodawca wnioskuje o utworzenie nowej grupy limitowej i wpisanie leku Suboxone do wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę, w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń.

Argumenty wnioskodawcy za utworzeniem odrębnej grupy limitowej dla interwencji wnioskowanej:

- a) podobna droga podawania względem produktu z grupy 152.3 (opiodowe leki przeciwbólne - postaci do stosowania podjęzykowego) oraz odrębna droga podawania względem produktu z grupy 153.4 (opiodowe leki przeciwbólne - tramadol - postaci do podawania doustnego - płynne postaci farmaceutyczne) - brak jest jednak jednoznacznych danych na temat wpływu drogi podawania na efekt terapeutyczny,
- b) 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 efektu narkotycznego u pacjenta nadużywającego wnioskowanej technologii; zniechęcenie do używania leku dożylnie).

Proponowany sposób refundacji uwzględnia współpłacenie pacjenta za lek Suboxone na poziomie ryczałtu do wysokości limitu finansowania. Technologia wnioskowana spełnia kryteria zawarte w art. 14 ust. 1 pkt. 2 lit. a ustawy o refundacji dotyczące zakwalifikowania leku do odpłatności ryczałtowej, ponieważ lek Suboxone jest zalecany do stosowania przez okres dłuży niż 30 dni, co pozwala wykluczyć odpłatność 50% zgodnie z art. 14 ust. 1 pkt. 2 lit. c i pkt 3, a miesięczny koszt stosowania wnioskowanej technologii przy uwzględnieniu proponowanej ceny zbytu netto istotnie przekracza 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2015 roku.

Koszty

W analizie wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty realizacji programu NFZ leczenia substytucyjnego – zakres świadczeń 04.1740.008.02, w tym:
 - koszty związane z podawaniem metadonu (5.15.22.0000022 i 5.15.22.0000023),
 - koszty związane z podawaniem innych substancji (5.15.22.0000024 i 5.15.22.0000025),
- koszty związane z leczeniem substytucyjnym w warunkach ambulatoryjnych, w tym:
 - koszt refundacji leku Suboxone w warunkach ambulatoryjnych,
 - koszty związane z opieką ambulatoryjną (5.15.22.00000271)
- koszty związane z opieką (dodatkowe świadczenia z zakresu opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień).

Z perspektywy pacjenta zidentyfikowano wyłącznie koszt dopłaty za lek Suboxone, stosowany w analizowanym wskazaniu w warunkach ambulatoryjnych, tj. w scenariuszu nowym.

W ramach analizy podstawowej uwzględniono stałą wartość cen punktu za świadczenia w 2015 r., tj. świadczenia z podaniem leku w lokalizacji wyceniane są na 4 punkty, a świadczenia z wydaniem leku pacjentowi do domu wyceniane są na 3 punkty rozliczeniowe z NFZ.

Liczbę osobodni terapii substytucyjnej, wnioskodawca określił dla każdego roku, z uwzględnieniem ilorazu sumarycznej liczby kontraktów z NFZ dla analizowanego produktu (04.1740.008.02) oraz średniej wyceny punktowej osobodnia terapii.

W wyniku modelowania wykazano, że w okresie pierwszych 10 lat od rozpoczęcia terapii substytucyjnej rocznie rozliczanych było średnio: 108,47 świadczeń 5.15.22.0000022 i 256,78 świadczeń 5.15.22.0000023 wśród pacjentów leczonych substytucyjnie metadonem oraz 69,43 świadczeń 5.15.22.0000024 i 295,82 świadczeń 5.15.22.0000025 wśród pacjentów leczonych substytucyjnie produktem Suboxone (innym produktem niż metadon).

Tabela 32. Zużycie zasobów przez pacjenta leczonego substytucyjnie z wykorzystaniem porównywanych interwencji – wyniki modelowania

Świadczenie / wynik	Roczne zużycie wśród pacjentów poddawanych terapii:		
	metadon	Suboxone lub inny preparat (scenariusz istniejący)	produkt Suboxone (nowy scenariusz)
5.15.22.0000022	108,4737	nd	nd
5.15.22.0000023	256,7763	nd	nd
5.15.22.0000024	nd	69,4337	0,0000

Świadczenie / wynik	Roczne zużycie wśród pacjentów poddawanych terapii:		
	metadon	Suboxone lub inny preparat (scenariusz istniejący)	produkt Suboxone (nowy scenariusz)
5.15.22.0000025	nd	295,8163	0,0000
5.15.12.0000271 (warunki ambulatoryjne leczenia)	nd	nd	69,2009
Zużycie opakowań Suboxone 2 mg	nd	nd	73,4006
Zużycie opakowań Suboxone 8 mg	nd	nd	36,4374
Roczny koszt świadczeń dodatkowych	279,62 PLN	279,62 PLN	279,62 PLN

nd- nie dotyczy

Jak wynika z powyższej tabeli, założono, iż przy uwzględnieniu przyjętych założeń lek Suboxone w wyniku objęcia refundacją będzie stosowany jedynie w warunkach ambulatoryjnych, a tym samym koszty na leczenie substytucyjne w ramach świadczeń 5.15.22.0000024 i 5.15.22.0000025 nie będą generowane.

Analiza wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził dodatkowe obliczenia w ramach analizy wrażliwości, oceniające wpływ przyjęcia alternatywnych wartości parametrów z analizy podstawowej:

- moment stabilizacji analizowanego rynku, tj. w 2015 i 2020 r.,
- wzrost średniego ważonego kosztu punktu za świadczenia z zakresu 04.1740.008.02 związanego z realizacją programu leczenia substytucyjnego,
- brak uwzględnienia różnic w przeżyciu wśród pacjentów stosujących Suboxone (lub inne preparaty buprenorfiny) w odniesieniu do pacjentów stosujących metadon,
- uwzględniono także niższą retencję na leczeniu Suboxone w odniesieniu do metadonu zgodnie z wynikami metaanalizy badań klinicznych uwzględniających elastyczne dawkowania porównywanych interwencji lub wynikami metaregresji badań klinicznych uwzględniających ustalone dawkowanie porównywanych interwencji,
- różnice w śmiertelności pacjentów na poziomie danych raportowanych z Australii w miejsce wyników badania z Niemiec,
- aktualny stopień wykorzystania metadonu w leczeniu substytucyjnym: dane z badania INSIGHT oraz dane z badania EMCDDA w miejsce wyników badania kwestionariuszowego,
- odsetek nowych pacjentów wśród wszystkich pacjentów leczonych w danym momencie w 2012 roku, wyniki badania INSIGHT odpowiedzi pielęgniarek w miejsce odpowiedzi lekarzy, tj. [] według lekarzy oraz [] wg pielęgniarek,
- lek wyznaczający limit w grupie Suboxone - Suboxone 2 mg oraz 8 mg,
- 15% wzrost wielkości populacji docelowej wynikający z realizacji leczenia w warunkach ambulatoryjnych - osiągnięcie oczekiwanego poziomu leczenia substytucyjnego zgodnie z Krajowym programem przeciwdziałania narkomanii na lata 2011–2016, tj. do końca 2016 roku planowane jest włączenie do leczenia substytucyjnego 25% wszystkich uzależnionych od opioidów (obecnie szacuje się, że leczonych jest ok. 10% pacjentów)

Ograniczenia według wnioskodawcy

Wnioskodawca wymienił następujące ograniczenia analizy:

- niepewność oszacowań wielkości populacji docelowej, opartych na wynikach badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 5 ekspertów klinicznych oraz nieopublikowanych wynikach badania INSIGHT. Wnioskodawca zaznacza jednakże, iż takie podejście było uzasadnione w kontekście braku precyzyjnych danych dotyczących poszczególnych pacjentów leczonych substytucyjnie w warunkach polskich.

Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 33. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Komentarz pod tabelą
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	Przyjęto 6-letni horyzont czasowy. Wraz z uzupełnieniem do wymagań minimalnych, wnioskodawca uzupełnił brakującą informację dotyczącą przyjętego założenia dot. osiągnięcia stabilizacji w analizowanym rynku, podając że moment stabilizacji analizowanego rynku zostanie osiągnięty w 4. roku od podjęcia decyzji refundacyjnej (średnia ze stabilizacji w 1. roku przy uwzględnieniu przekwalifikowania się pacjentów stosujących metadon w programie NFZ i 6. roku zakładającego stosowanie wnioskowanej technologii tylko u pacjentów rozpoczynających leczenie w horyzoncie analizy). Dodatkowo, w analizie wnioskodawcy zbadany został wpływ tego parametru na wyniki.
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	Aktualnie metadon oraz buprenorfina z naloksonem lub inny lek są stosowane wśród pacjentów uzależnionych w ramach programu leczenia substytucyjnego NFZ (04.1740.008.02) przeprowadzonego w wyspecjalizowanych ośrodkach leczenia uzależnień.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Wnioskodawca w analizie podstawowej przyjął, że Suboxone przejmować będzie udziały w rynku wyłącznie od leku metadon. Jedynie w analizie wrażliwości uwzględniono wzrost populacji docelowej o pacjentów dotychczas nie leczonych substytucyjnie. Szczegółowy komentarz zamieszczono pod tabelą.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Uwzględniono te same komparatory we wszystkich częściach analiz. Założono, że lek Suboxone przejmie udziały przede wszystkim od metadonu obecnie stosowanego wśród pacjentów uzależnionych w ramach programu leczenia substytucyjnego NFZ.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Dane zgodne z informacjami przekazanymi przez NFZ i KBPN.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Kwalifikacja do odpłatności „ryczałt”
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	Wnioskodawca zakłada finansowanie leku w ramach nowej grupy limitowej.
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	NIE	Nie uwzględniono kosztów związanych z chorobami zakaźnymi wśród osób używających dożylnie substancji niedozwolonych. Przy przyjętych założeniach o dodatkowych efektach zdrowotnych leku Suboxone jest to podejście konserwatywne.
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	NIE	Analiza wskazała oszczędności dla budżetu NFZ.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	NIE	Objęcie refundacją wnioskowanej technologii wiąże się z koniecznością wprowadzenia zmian w zapisach prawnych, umożliwiających stosowanie preparatów w leczeniu substytucyjnym poza akredytowanymi ośrodkami leczenia uzależnień. Szczegółowy komentarz w tym zakresie przedstawiono jako część niniejszej analizy weryfikacyjnej w rozdziale 13. Uwarunkowania prawne na

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
		stronie 121.
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Brak uwag

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

Komentarz do analizy wnioskodawcy

Poniżej opisano dodatkowe uwagi Agencji dotyczące wiarygodności przedstawionych oszacowań w analizie wnioskodawcy, stwierdzone w czasie weryfikacji złożonych dokumentów.

Wielkość populacji docelowej

Wnioskodawca zaznaczył, że oszacowanie wielkości populacji docelowej może wiązać się z pewnym zakresem niepewności, ze względu na brak wystarczających danych.

Agencja przeprowadziła weryfikację oszacowań populacji docelowej przedstawionych przez wnioskodawcę (szczegółowy opis w rozdziale 5.3.1. *Wyniki analizy wnioskodawcy*).

Wnioskodawca oszacował, liczbę pacjentów leczonych substytucyjnie na poziomie od 1677 do w 2009 roku do 1939 w 2014 r. Dane te ekstrapolowano na kolejne lata, uzyskując wartości od ok. 2042 pacjentów w 2015 r. do ok. 2497 pacjentów w 2020 r. Zgodnie z informacjami podanymi przez KBPN we wskazanym przedziale czasowym leczonych było od 2 152 do 2 579 osób rocznie. W związku z tym, przyjęta w analizie wnioskodawcy wartość populacji poddana leczeniu substytucyjnemu ogółem jest niższa od wartości podanej przez KBPN.

Populacja powyżej 15 roku życia

Wraz z uzupełnieniem do wymagań minimalnych, wnioskodawca uzasadnił brak oszacowania rocznej liczebności populacji powyżej 15 roku życia, w której lek Suboxone będzie zastosowany w sytuacji, gdy minister zdrowia wyda pozytywną decyzję o objęciu go refundacją. Wnioskodawca stwierdził, że w populacji pacjentów od 15 do 18 r.ż. Suboxone nie będzie stosowany, ponieważ zgodnie z opiniami ekspertów w Polsce leczenie substytucyjne osób w tym wieku aktualnie również nie jest stosowane lub jest sporadyczne. W związku z tym liczebność wskazanej populacji pacjentów jest na znikomym poziomie i nie wpłynie na wyniki przeprowadzonej analizy.

Ponadto, wnioskodawca nie przewiduje zmian prawnych dotyczących wieku pacjentów kwalifikujących się do leczenia substytucyjnego w Polsce.

15% wzrost wielkości populacji o nowych pacjentów

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono odsetek pacjentów aktualnie nieleczonych substytucyjnie, którzy podjęliby leczenie substytucyjne lekiem Suboxone w warunkach ambulatoryjnych.

Nie mniej jednak, w opinii wnioskodawcy realizacja scenariusza nowego (związanego z objęciem refundacją leku Suboxone) nie spowoduje istotnego napływu pacjentów obecnie nieleczonych.

Wartość 15% wzrostu wielkości populacji, przyjęto na podstawie Krajowego programu przeciwdziałania narkomanii na lata 2011-2016, zgodnie z którym do końca 2016 r. zaleca się aby włączyć do leczenia substytucyjnego 25% wszystkich uzależnionych od opioidów. W chwili obecnej około 10% tych pacjentów leczonych jest substytucyjnie, w związku z powyższym docelowe przejście będzie wynosić około 15% w momencie stabilizacji rynku.

W ramach wspomnianego wariantu uwzględniono zatem: 284 pacjentów w 2015 roku, 580 w 2016 roku, 826 w 2017 roku, 1 128 w 2018 roku, 1 071 w 2019 roku oraz 1 099 w 2020 roku.

Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych otrzymanymi przez Agencję objęcie refundacją wnioskowanej technologii w ramach leków dostępnych na receptę i stosowanych ambulatoryjnie przez pacjenta spowoduje:

- [REDACTED] – zmniejszenie liczby osób uzależnionych od opiatów, korzystających z najbardziej dostępnej formy leczenia czyli z psychoterapii połączonej z zachowaniem abstynencji.

- Dr n. med. Piotr Jabłoński - Dyrektor Krajowego Biura ds. Przeciwdziałania Narkomanii – częściowy spadek liczby osób objętych terapią substytucyjną w programie leczenia substytucyjnego prowadzonego w obecnie obowiązujących ramach prawno-organizacyjnych. (...) Jednakże wydaje się, że z nowej technologii skorzystają w pierwszym rządzie osoby nieobjęte do tej pory leczeniem substytucyjnym, głównie z powodu jego małej dostępności i konieczności spełniania wysokich wymogów w istniejących programach substytucyjnych (np. konieczności zgłaszania się po środek substytucyjny codziennie przez 6 miesięcy) oraz osoby leczone w ośrodkach rehabilitacji długoterminowej ukierunkowanej na osiągnięcie pełnej abstynencji od środków psychoaktywnych.
- [REDAKTOWANE] powinna wpłynąć na zmianę struktury stosowanych leków, ale preparat jak pokazuje doświadczenie europejskie prawdopodobnie nie znajdzie zastosowania większego niż 20-30% pacjentów systemu. Większość pacjentów pozostanie przy metadonie a przedmiotowy lek większe zastosowanie znajdzie u pacjentów nowych.
- [REDAKTOWANE]: wiele osób leczonych metadonem przeszło na Suboxone jako preparat mniej ograniczający funkcje poznawcze, działający słabiej na sferę psychiczną. (...) Wiele osób które teraz ze względu na pracę, szkołę lub rodzinę nie może uczestniczyć w programach substytucyjnych na pewno skorzysta opcji Suboxone na receptę. Oceniam, że byłoby to ok. 10% wszystkich uzależnionych od opiatów. Może nawet więcej.
- [REDAKTOWANE] Wprowadzenie Suboxonu do leczenia poza ośrodkami leczenia substytucyjnego („na receptę”) w pierwszym rządzie powinno objąć osoby, które z różnych względów aktualnie pozostają poza leczeniem substytucyjnym. Liczbę tę trudno oszacować zarówno w pierwszym roku ew. refundowania, jak w dłuższym horyzoncie czasowym.(...) Cała ideologia wprowadzania Suboxonu do powszechniejszego użytku polega nie na zastąpieniu innych technologii, ale na umożliwieniu korzystania z tego typu terapii osobom, które z różnych względów nie mogły lub nie chciały korzystać z innych form leczenia. Jednak niewykluczone, że wprowadzenie Suboxonu przepisywanego na receptę może zmniejszyć liczbę osób uzależnionych korzystających ze stacjonarnego leczenia rehabilitacyjnego nastawionego na utrzymywanie całkowitej abstynencji. Leczenie tam jest droższe i mniej efektywne. Można też oczekiwać zmniejszenia liczby osób korzystających z programów leczenia substytucyjnego, co byłoby zjawiskiem niekorzystnym.

Mając na uwadze powyższe argumenty oraz wszystkie otrzymane przez Agencję opinie ekspertów klinicznych w Polsce należy przyjąć, że w przypadku objęcia refundacją wnioskowanej technologii medycznej populacja docelowa w scenariuszu nowym powiększy się przede wszystkim o osoby dotychczas nieleczone substytucyjnie.

Wnioskodawca założeń o wzroście liczby osób kwalifikujących się do leczenia lekiem Suboxone przedstawił wyłącznie jako wariant analizy wrażliwości.

Jednocześnie, biorąc pod uwagę uwzględniony przez wnioskodawcę wzrost populacji docelowej w wariancie analizy wrażliwości oszacowany na 284 pacjentów w 2015 roku, 580 w 2016 roku, 826 w 2017 roku, 1 128 w 2018 roku, 1 071 w 2019 roku oraz 1 099 w 2020 roku, Agencja nie przeprowadzała obliczeń korygujących, z zastrzeżeniem, że wyniki w tym wariancie analizy należy interpretować jako podstawowe wartości analizy wpływu na budżet płatnika publicznego.

Jakość modelu obliczeniowego oraz opis analizy

Agencja przeprowadziła weryfikację dołączonego do analizy wpływu na budżet arkusza kalkulacyjnego, w tym poprawności formuł oraz zgodności uwzględnionych założeń z opisanymi w analizie. W wyniku weryfikacji, Agencja nie zidentyfikowała błędów obliczeniowych oraz błędów w opisie analizy.

Koszty chorób zakaźnych

W analizie wnioskodawcy nie wzięto pod uwagę dodatkowych kosztów związanych z zakażeniami m.in. wirusami HIV i HCV wśród osób stosujących dożylnie narkotyki. Dożylna droga podania substancji przez osoby uzależnione wiąże się ze zwiększonym ryzykiem chorób zakaźnych, a redukcja tego ryzyka jest jednym z celów terapii substytucyjnej. Z uwagi na uwzględniony w analizie wnioskodawcy mniejszy odsetek pacjentów stosujących niedozwolone substancje w trakcie leczenia preparatem Suboxone, a także większą retencję w leczeniu w warunkach ambulatoryjnych, nieuwzględnienie tych kosztów prawdopodobnie wpływa negatywnie na uzyskiwane wyniki wnioskowanej technologii i tym samym stanowi podejście konserwatywne.

Dawkowanie wnioskowanej technologii

Dużą niepewnością obarczona jest średnia dzienna dawka buprenorfiny przyjęta w analizie. Jest ona niższa niż dawka stosowana w większości badań ocenianych w analizie klinicznej wnioskodawcy (w badaniach obserwacyjnych włączonych do AWA średnie dobowe dawki wynosiły 12,98 mg i 14,8 mg). Również w przytaczanym w AE badaniu INSIGHT przeprowadzonym w 2012 roku średnia podawana przez polskich lekarzy dawka buprenorfiny wynosiła [redacted]. Należy jednakże zwrócić uwagę na duży zakres danych w odpowiedziach ekspertów zakresie stosowanych dawek leku- [redacted] – oraz niewielką liczbę respondentów [redacted]. Tym samym uzyskane odpowiedzi zawierały dawki przekraczające maksymalne dopuszczalne w ChPL Suboxone.

Ze względu na brak wiarygodnych danych dotyczących średniej stosowanej dawki leku Suboxone w Polsce, oraz zbliżoną wartość DDD i średniej dawki Suboxone przyjętej przez wnioskodawcę, Agencja nie przeprowadziła obliczeń korygujących w tym zakresie.

Uwarunkowania prawne

Należy zaznaczyć, że wpisane leku Suboxone do wykazu leków refundowanych, środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych oraz stosowanie go w ramach leczenia substytucyjnego w warunkach ambulatoryjnych powinno być poprzedzone odpowiednimi zmianami w aktach prawnych, regulujących obrót substancjami psychoaktywnymi w Polsce, m.in. Ustawy z dnia 29 lipca 2005 r. o przeciwdziałaniu narkomanii (Dz. U. z 2012 r., poz. 124 z późn. zm.), Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 1 marca 2013 r. w sprawie leczenia substytucyjnego oraz Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 4 lipca 2014 w sprawie standardów akredytacyjnych w zakresie udzielania świadczeń zdrowotnych oraz funkcjonowania stacjonarnych jednostek leczenia uzależnień.

Zgodnie z ww. aktami w Polsce w obecnej sytuacji prawnej Suboxone może być stosowany wyłącznie w ściśle określonych ośrodkach leczniczych, wyłącznie w programie leczenia substytucyjnego. W związku z tym realizacja założeń ocenianego wniosku jest możliwa tylko w sytuacji odpowiednich, wcześniejszych zmian aktów prawnych. Szczegółowy komentarz w tym zakresie zamieszczony został w rozdziale 13. Uwarunkowania prawne na stronie 121.

Wyniki analizy wpływu na budżet*Wyniki analizy wnioskodawcy*

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

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów					
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	Liczba osób uzależnionych od opioidów w Polsce: 15 119 zakres: 10 444 – 19 794					
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	2015	2016	2017	2018	2019	2020
	2 042	2 129	2 227	2 319	2 411	2 497
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	Od 121 do 140 (dane za 2009 r. - 2014 r.)					
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący) (min. - max)	2015	2016	2017	2018	2019	2020
	147 (85 - 218)	153 (88 - 229)	160 (91 - 241)	167 (94 - 252)	174 (97 - 264)	180 (100 - 274)
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy) (min. - max)	2015	2016	2017	2018	2019	2020
	253 (137 - 386)	372 (196 - 578)	501 (258 - 790)	641 (325 - 1020)	665 (335 - 1065)	690 (346 - 1109)

Dane KBPN i NFZ

W celu zweryfikowania oszacowań przyjętych przez wnioskodawcę dotyczących populacji docelowej kwalifikującej się do leczenia Suboxone w ramach leczenia substytucyjnego wystąpiono z prośbą o opinie do polskich klinicystów oraz do KBPN i NFZ.

Otrzymano 5 opinii od ekspertów klinicznych, dane omówiono poniżej.

Zgodnie z opiniami:

- Dr n. med. Piotr Jabłoński Dyrektor Krajowego Biura ds. Przeciwdziałania Narkomanii: „liczba osób objętych leczeniem substytucyjnym wg Centralnego Wykazu Pacjentów Objętych Leczeniem Sybstytucyjnym prowadzonym przez Krajowe Biuro do Spraw Przeciwdziałania Narkomanii, wyniosła w roku 2014 ok. **2 500 osób**. (...) Na podstawie własnych doświadczeń oraz praktyki innych państw z naszego kręgu kulturowego, można przyjąć że liczba osób objętych omawianą technologią nie przekroczy **2 500 osób** w ciągu 5 lat, co stanowi wzrost o ok. 100% wobec liczby osób objętych leczeniem substytucyjnym obecnie. W związku z powyższym przewidujemy, iż w pierwszym roku od wprowadzenia tego rozwiązania liczba osób korzystających z owej refundacji nie przekroczy **500 pacjentów**”.
- [redacted] „Opierając się na danych Krajowego Biura Przeciwdziałania Narkomanii można założyć, iż liczba uzależnionych od opiatów to ok. **15.000 osób**. Biorąc pod uwagę różną motywację do leczenia, niechęć do uczestnictwa w zorganizowanej formie leczenia substytucyjnego, można szacunkowo określić liczbę osób potencjalnie zakwalifikowanych do leczenia **Suboxone** na ok. **200 rocznie**”.
- [redacted]: „Liczbę osób uzależnionych od opioidów szacuje się na **15 119 osób**, co jest wypadkową szacunkowych danych lecznictwa stacjonarnego (10 444 osób) i ambulatoryjnego (19 794 osób). Obecnie w Polsce leczeniem substytucyjnym objętych jest od 8% do 17% osób uzależnionych od opioidów. Liczba pacjentów w rejestrze leczenia substytucyjnego KBPN w dniu 01.10.2014 wynosiła **2084 osób**, a **3652** osoby korzystało z tego leczenia w ciągu roku”.
- [redacted]: „Szacuje się, że liczba osób uzależnionych od opiatów na rok 2009 (KBPN) wynosi ponad **14 tysięcy osób**, z tego na programach substytucyjnych przez rok 2014 utrzymywało się **2238 osób**. Jak widać liczba ta jest znikoma do potrzeb”.
- [redacted]: „Wg. oficjalnych danych z KBPN liczba osób uzależnionych od opioidów wynosi poniżej **2000 osób**. (...) Wydaje się, że liczba ew. beneficjentów leczenia Suboxonem nie przekroczy **500 osób**, ale osiągnięcie tej liczby będzie się odbywało przez kilka lat”.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Krajowe Biuro ds. Przeciwdziałania Narkomanii w zakresie liczby pacjentów otrzymujących leczenie substytucyjne z wyszczególnieniem stosowanych preparatów na przestrzeni lat 2010-2015 wyniosła od **2 152** do **2 443** (2 197 według danych z 2015 – dane za okres od 1 stycznia do 7 maja 2015 r), z czego leczenie lekiem Suboxone otrzymywało od **63** do **113** (83 w 2015 r.). W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 35. Dane przekazane przez KBPN – liczba pacjentów przyjmujących leczenie substytucyjne w Polsce 2010-2015

Rodzaj przyjmowanego leku	Liczba pacjentów					
	2010	2011	2012	2013	2014	2015 (dotyczy od 1 stycznia do 7 maja 2015 r.)
Metadon	2 089	2 126	2 153	2 362	2 443	2 197
Suboxone	63	61	54	76	113	83
Buprenorfina	bd	2	3	2	19	23
Inny lek	bd	1	2	2	4	8
Liczba pacjentów łącznie	2 152	2 190	2 212	2 442	2 579	2 311

Dane NFZ

W poniższej tabeli przedstawiono dane przekazane przez NFZ pismem z dnia 28 kwietnia 2015 r. znak DSOZ.401.1034.2015. Dane te dotyczą liczby rozliczonych świadczeń oraz całkowitej kwoty refundacji związanej z programem leczenia substytucyjnego metadonem lub inną substancją w latach 2010-2015.

Tabela 36. Liczba świadczeń oraz koszt całkowity związany z leczeniem pacjentów uzależnionych od opiatów w ramach leczenia substytucyjnego metadonem lub inną substancją w latach 2010-2015.

Kod produktu rozliczeniowego	Liczba pacjentów					
	2010	2011	2012	2013	2014	2015 (styczeń-luty)
Liczba rozliczonych świadczeń						

Kod produktu rozliczeniowego	Liczba pacjentów					
	2010	2011	2012	2013	2014	2015 (styczeń-luty)
5.15.22.0000022	290 283	244 304	252 506	265 010	250 730	35 547
5.15.22.0000023	267 013	312 072	349 509	372 453	384 899	58 626
5.15.22.0000024	5 796	6 116	5 029	6 567	9 084	1 420
5.15.22.0000025	6 738	8 682	11 209	13 915	22 106	3 891
Całkowita kwota refundacji						
5.15.22.0000022	9 859 560	8 415 917	8 740 331	9 153 557	8 739 258	1 238 794
5.15.22.0000023	6 803 608	8 004 710	8 994 614	9 571 262	9 912 190	1 506 403
5.15.22.0000024	200 150	208 427	172 425	227 986	318 928	61 019
5.15.22.0000025	168 564	225 981	292 758	358 829	569 957	131 524

5.15.22.0000022 i 5.15.22.0000023 – świadczenia związane z podawaniem metadonu; 5.15.22.0000024 i 5.15.22.0000025 świadczenia związane z podawaniem innych substancji (realizacja programu NFZ leczenia substytucyjnego – zakres świadczeń 04.1740.008.02);

Komentarz Agencji dotyczący oszacowania populacji docelowej:

Eksperti kliniczni oszacowali populację docelową bazując na danych z KBPN, podając że liczba osób uzależnionych od opioidów i poddana leczeniu substytucyjnemu jest na poziomie od 2000 do 2500 osób rocznie, a do leczenia Suboxone kwalifikuje się od ok. 100 do 500 pacjentów rocznie. Wyniki przedstawione przez wnioskodawcę w zakresie liczebności populacji docelowej są więc zgodne danymi przyznanymi przez Agencję.

Wyniki analizy wpływu na budżet

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w scenariuszach istniejącym i nowym.

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący – wariant podstawowy [PLN]

Kategoria wyniku	Rok refundacji					
	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Perspektywa pacjenta						
Koszt całkowity - Suboxone stosowany w warunkach ambulatoryjnych	0	0	0	0	0	0
Perspektywa NFZ						
Suboxone w warunkach ambulatoryjnych	0	0	0	0	0	0
Koszty związane z opieką ambulatoryjną (5.15.12.0000271)	0	0	0	0	0	0
Leczenie substytucyjne w warunkach ambulatoryjnych – koszty łącznie	0	0	0	0	0	0
Metadon - koszty związane z podawaniem leku (5.15.22.0000022, 5.15.22.0000023)	19 709 848	20 544 140	21 491 003	22 381 580	23 272 157	24 096 716
Koszty związane z podawaniem innych substancji (5.15.22.0000024, 5.15.22.0000025)	1 479 636	1 542 268	1 613 349	1 680 206	1 747 062	1 808 963
Koszty leczenia substytucyjnego łącznie 04.1740.008.02	21 189 485	22 086 408	23 104 352	24 061 786	25 019 219	25 905 678
Dodatkowe koszty związane z opieką (świadczenia z zakresu opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień)	571 007	595 177	622 608	648 409	674 210	698 098
Koszty całkowite (NFZ)	21 760 492	22 681 585	23 726 960	24 710 195	25 693 429	26 603 776

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy – wariant podstawowy [PLN]

Kategoria wyniku	Rok refundacji					
	2015	2016	2017	2018	2019	2020
	Perspektywa pacjenta					
Koszt całkowity - Suboxone stosowany w warunkach ambulatoryjnych	266 195	392 012	528 207	675 421	700 896	727 178
	Perspektywa NFZ					
Suboxone w warunkach ambulatoryjnych	1 235 569	1 819 563	2 451 728	3 135 036	3 253 279	3 375 273
Koszty związane z opieką ambulatoryjną (5.15.12.0000271)	875 229	1 288 908	1 736 709	2 220 738	2 304 496	2 390 912
Leczenie substytucyjne w warunkach ambulatoryjnych – koszty łącznie	2 110 798	3 108 471	4 188 437	5 355 774	5 557 775	5 766 184
Metadon - koszty związane z podawaniem leku (5.15.22.0000022, 5.15.22.0000023)	18 650 444	18 335 645	18 025 578	17 569 540	18 268 643	18 915 922
Koszty związane z podawaniem innych substancji (5.15.22.0000024, 5.15.22.0000025)	0	0	0	0	0	0
Koszty leczenia substytucyjnego łącznie 04.1740.008.02	18 650 444	18 335 645	18 025 578	17 569 540	18 268 643	18 915 922
Dodatkowe koszty związane z opieką (świadczenia z zakresu opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień)	572 054	596 979	624 785	651 592	677 147	701 524
Koszty całkowite (NFZ)	21 333 296	22 041 095	22 838 801	23 576 905	24 503 566	25 383 630

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne - wariant podstawowy [PLN]

Kategoria wyniku	Rok refundacji					
	2015	2016	2017	2018	2019	2020
	Perspektywa pacjenta					
Koszt całkowity - Suboxone stosowany w warunkach ambulatoryjnych	266 195	392 012	528 207	675 421	700 896	727 178
	Perspektywa NFZ					
Suboxone w warunkach ambulatoryjnych	1 235 569	1 819 563	2 451 728	3 135 036	3 253 279	3 375 273
Koszty związane z opieką ambulatoryjną (5.15.12.0000271)	875 229	1 288 908	1 736 709	2 220 738	2 304 496	2 390 912
Leczenie substytucyjne w warunkach ambulatoryjnych – koszty łącznie	2 110 798	3 108 471	4 188 437	5 355 774	5 557 775	5 766 184
Metadon - koszty związane z podawaniem leku (5.15.22.0000022, 5.15.22.0000023)	-1 059 404	-2 208 495	-3 465 424	-4 812 040	-5 003 514	-5 180 794
Koszty związane z podawaniem innych substancji (5.15.22.0000024, 5.15.22.0000025)	-1 479 636	-1 542 268	-1 613 349	-1 680 206	-1 747 062	-1 808 963
Koszty leczenia substytucyjnego łącznie 04.1740.008.02	-2 539 041	-3 750 763	-5 078 774	-6 492 245	-6 750 576	-6 989 757

Kategoria wyniku	Rok refundacji					
	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Dodatkowe koszty związane z opieką (świadczenia z zakresu opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień)	1 047	1 802	2 177	3 183	2 937	3 426
Koszty całkowite (NFZ)	-427 196	-640 490	-888 160	-1 133 289	-1 189 863	-1 220 146

Z perspektywy NFZ, wyniki analizy inkrementalnej wskazują, że objęcie refundacją wnioskowanego leku w ramach leczenia ambulatoryjnego spowoduje zmniejszenie kosztów NFZ od ok. 427 tys. PLN w 2015 roku do ok. 1, 2 mln PLN w 2020 r.

Z perspektywy pacjenta, wyniki analizy inkrementalnej wskazują, że objęcie refundacją leku Suboxone spowoduje wzrost kosztów od ok. 266 tys. PLN w 2015 r. do ok. 727 tys. PLN w 2020 r.

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – warianty skrajne [PLN]

	Kategoria wyniku	Rok refundacji					
		2015	2016	2017	2018	2019	2020
Wariant minimalny	Perspektywa pacjenta						
	Koszt całkowity - Suboxone stosowany w warunkach ambulatoryjnych	144 653	206 281	271 945	342 691	353 323	364 897
	Perspektywa NFZ						
	Suboxone w warunkach ambulatoryjnych	671 424	957 475 PLN	1 262 262	1 590 633	1 639 984	1 693 707
	Koszty związane z opieką ambulatoryjną (5.15.12.0000271)	475 611	678 238	894 137	1 126 743 PLN	1 161 701	1 199 756
	Leczenie substytucyjne w warunkach ambulatoryjnych – koszty łącznie	1 147 034	1 635 714	2 156 399	2 717 376	2 801 685	2 893 464
	Metadon - koszty związane z podawaniem leku (5.15.22.0000022, 5.15.22.0000023)	-525 060	-1 086 731	-1 693 944	-2 337 769	-2 416 946	-2 489 302
	Koszty związane z podawaniem innych substancji (5.15.22.0000024, 5.15.22.0000025)	-852 321	-882 036	-916 584	-948 716	-980 847	-1 010 211
	Koszty leczenia substytucyjnego łącznie 04.1740.008.02	-1 377 381	-1 968 767	-2 610 529	-3 286 485	-3 397 793	-3 499 513
	Dodatkowe koszty związane z opieką (świadczenia z zakresu opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień)	589	1 017	1 158	1 730	1 530	1 840
	Koszty całkowite (NFZ)	-229 758	-332 036	-452 972	-567 379	-594 578	-604 209
Wariant maksymalny	Perspektywa pacjenta						
	Koszt całkowity - Suboxone stosowany w warunkach ambulatoryjnych	406 230	609 474	832 588	1 074 650	1 121 897	1 168 966
	Perspektywa NFZ						
Suboxone w warunkach ambulatoryjnych	1 885 560	2 828 935	3 864 540	4 988 096	5 207 399	5 425 877	

Kategoria wyniku	Rok refundacji					
	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Koszty związane z opieką ambulatoryjną (5.15.12.0000271)	1 335 657	2 003 907	2 737 490	3 533 373	3 688 719	3 843 480
Leczenie substytucyjne w warunkach ambulatoryjnych – koszty łącznie	3 221 217	4 832 842	6 602 030	8 521 469	8 896 118	9 269 356
Metadon - koszty związane z podawaniem leku (5.15.22.0000022, 5.15.22.0000023)	-1 686 651	-3 540 729	-5 591 334	-7 809 366	-8 163 620	-8 494 600
Koszty związane z podawaniem innych substancji (5.15.22.0000024, 5.15.22.0000025)	-2 192 640	-2 301 466	-2 422 904	-2 538 036	-2 653 168	-2 760 736
Koszty leczenia substytucyjnego łącznie 04.1740.008.02	-3 879 291	-5 842 195	-8 014 238	-10 347 402	-10 816 788	-11 255 337
Dodatkowe koszty związane z opieką (świadczenia z zakresu opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień)	1 534	2 599	3 303	4 709	4 525	5 128
Koszty całkowite (NFZ)	-656 540	-1 006 755	-1 408 906	-1 821 223	-1 916 145	-1 980 852

W wariantcie minimalnym wyników analizy wykazano, że objęcie refundacją leku Suboxone w ramach leczenia ambulatoryjnego spowoduje zmniejszenie kosztów całkowitych od ok. 230 tys. PLN w 2015 r. refundacji do ok. 604 tys. PLN w 2020 roku refundacji. Natomiast z perspektywy pacjenta spowoduje wzrost wydatków od ok. 145 tys. PLN w 2015 r. do ok. 365 tys. PLN w 2020 r.

W wariantcie maksymalnym wyników analizy wykazano, że objęcie refundacją leku Suboxone w ramach leczenia ambulatoryjnego spowoduje zmniejszenie kosztów całkowitych od ok. 657 tys. PLN w 2015 r. refundacji do ok. 1,98 mln PLN w 2020 roku refundacji. Natomiast z perspektywy pacjenta spowoduje wzrost wydatków od ok. 145 tys. PLN w 2015 r. do ok. 365 tys. PLN w 2020 r.

Wyniki analizy wrażliwości

Tabela 41. Wyniki analizy wrażliwości wpływu na budżet (przyjęcie 15% wzrost wielkości populacji docelowej wynikający z realizacji leczenia w warunkach ambulatoryjnych): koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant najbardziej prawdopodobny oraz warianty skrajne [PLN]

Scenariusz	Punkt końcowy	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Najbardziej prawdopodobny	Różnica w całkowitych wydatkach z budżetu NFZ:	2 022 288	4 364 123	6 246 983	8 605 673	8 054 353	8 268 350
	Różnica w wydatkach świadczeniobiorców (koszt dopłat za leki Suboxone):	565 098	1 002 710	1 398 888	1 863 838	1 828 940	1 885 032
Minimalny	Różnica w całkowitych wydatkach z budżetu NFZ:	1 195 483	2 654 388	3 676 331	5 221 662	4 728 133	5 016 674
	Różnica w wydatkach świadczeniobiorców (koszt dopłat za leki Suboxone):	318 571	570 706	775 832	1 049 110	1 002 838	1 050 797
Maksymalny	Różnica w całkowitych wydatkach z budżetu NFZ:	3 015 728	6 388 201	9 335 484	12 621 276	12 063 349	12 136 778
	Różnica w wydatkach świadczeniobiorców (koszt dopłat za leki Suboxone):	854 347	1 511 859	2 143 694	2 837 026	2 827 774	2 891 700

W ramach analizy wrażliwości przedstawionej przez wnioskodawcę wykazano, że największy wpływ na inkrementalne wydatki z budżetu płatnika publicznego ponoszonych przez NFZ nastąpi w przypadku

uwzględnienia 15% napływu pacjentów dotychczas nieleczonych, co spowoduje inkrementalny wzrost wydatków NFZ od 2,02 mln PLN w 2015 r. do 8,27 mln w 2020 r.

W opinii Agencji wyniki przedstawione w tym wariantcie należy traktować jako wartość podstawową analizy wpływu na budżet.

Uwzględnienie pozostałych alternatywnych parametrów generowało oszczędności dla płatnika publicznego. Największe oszczędności związane były z przyjęciem stabilizacji analizowanego rynku w pierwszym roku od podjęcia decyzji refundacyjnej, tj. od 1 mln PLN w roku 2015 r. w przypadku przyjęcia do 1,2 mln PLN w 2020 r.

Obliczenia własne Agencji

W związku przeprowadzeniem obliczeń w analizie wrażliwości wnioskodawcy, które uwzględniają podstawowe zastrzeżenia Agencji, nie przeprowadzono dodatkowych obliczeń własnych, przyjmując jednocześnie wyniki przedstawione w wariantcie 15% wzrostu wielkości populacji docelowej za wariant podstawowy obliczeń wpływu na budżet.

Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Analiza przedstawiona przez wnioskodawcę miała na celu ocenę konsekwencji finansowych dla NFZ i świadczeniobiorców związanych z finansowaniem w warunkach ambulatoryjnych ze środków publicznych preparatu łączonego Suboxone (buprenorfina + nalokson) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od narkotyków opioidowych u pacjentów powyżej 15 roku życia.

Uwzględniono utworzenie nowej grupy limitowej i wpisanie leku Suboxone do wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę, w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń.

Wielkość populacji docelowej oszacowano na podstawie danych z NFZ i Krajowego Biura ds. Przeciwdziałania Narkomanii dot. liczby pacjentów leczonych w programach substytucyjnych w Polsce w 2009-2012 r. Wnioskodawca oszacował, iż liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia Suboxone wyniesie od 253 do 690 odpowiednio w latach 2015 – 2020. Oszacowania wyników analizy w wariantach minimalnym i maksymalnym oparto na podstawie przyjęcia skrajnych wartości dotyczących wielkości analizowanej populacji.

W analizie wnioskodawcy przyjęto następujące scenariusze, tj. scenariusz istniejący – zakładający brak refundacji preparatu Suboxone w warunkach ambulatoryjnych, (produkt Suboxone będzie wydawany chorym na dotychczasowych zasadach w ramach programu leczenia substytucyjnego) oraz scenariusz nowy – zakładający, że lek Suboxone uzyska refundację i będzie stosowany w programie leczenia substytucyjnego w warunkach leczenia ambulatoryjnego.

W wariantcie podstawowym z perspektywy NFZ, wyniki analizy inkrementalnej wskazują, że objęcie refundacją wnioskowanego leku w ramach leczenia ambulatoryjnego spowoduje zmniejszenie kosztów NFZ od ok. 427 tys. PLN w 2015 roku do ok. 1,2 mln PLN w 2020 r.

Z perspektywy pacjenta, wyniki analizy inkrementalnej wskazują, że objęcie refundacją leku Suboxone spowoduje wzrost kosztów od ok. 266 tys. PLN w 2015 r. do ok. 727 tys. PLN w 2020 r.

W wariantcie minimalnym wyników analizy wykazano, że objęcie refundacją leku Suboxone w ramach leczenia ambulatoryjnego spowoduje zmniejszenie kosztów całkowitych od ok. 230 tys. PLN w 2015 r. refundacji do ok. 604 tys. PLN w 2020 roku refundacji. Natomiast z perspektywy pacjenta spowoduje wzrost wydatków od ok. 145 tys. PLN w 2015 r. do ok. 365 tys. PLN w 2020 r.

W wariantcie maksymalnym wyników analizy wykazano, że objęcie refundacją leku Suboxone w ramach leczenia ambulatoryjnego spowoduje zmniejszenie kosztów całkowitych od ok. 657 tys. PLN w 2015 r. refundacji do ok. 1,98 mln PLN w 2020 roku refundacji. Natomiast z perspektywy pacjenta spowoduje wzrost wydatków od ok. 145 tys. PLN w 2015 r. do ok. 365 tys. PLN w 2020 r.

W ramach analizy wrażliwości przedstawionej przez wnioskodawcę wykazano, że największy wpływ na inkrementalne wydatki z budżetu płatnika publicznego ponoszonych przez NFZ nastąpi w przypadku przyjęcia 15% napływu pacjentów dotychczas nieleczonych, od 2,02 mln PLN w 2015 r. do 8,27 mln w 2020 r. W opinii Agencji wyniki przedstawione w tym wariantcie należy traktować jako wartość podstawową analizy wpływu na budżet.

Uwzględnienie pozostałych alternatywnych parametrów generowało oszczędności dla płatnika publicznego.

Jako ograniczenie analizy wpływu na budżet wnioskodawca wskazał niepewność oszacowań wielkości populacji docelowej, opartych na wynikach badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 5 ekspertów klinicznych oraz nieopublikowanych wynikach badania INSIGHT. Wnioskodawca zaznacza jednakże, iż takie podejście było uzasadnione w kontekście braku precyzyjnych danych dotyczących poszczególnych pacjentów leczonych substytucyjnie w warunkach polskich.

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Wnioskodawca nie przedstawił propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

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.

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

Rekomendacje kliniczne

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

- 2 wytyczne międzynarodowe: WSFBP 2011, WHO 2009;
- 5 wytycznych europejskich: SSAM 2012, BAP 2011, RCGP 2011, National Board of Health (Dania) 2008, Department of Health (England) 2007;
- 3 wytyczne północnoamerykańskie: CSAT 2012, CAMH 2012, 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.

Szczegóły rekomendacji przedstawiono w Rozdziale 3.1.1.

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych przeprowadzonego przez wnioskodawcę odnaleziono 6 rekomendacji dotyczących wnioskowanej technologii. Wyszukiwanie zostało zweryfikowane przez Agencję (w dniu 23 kwietnia 2015 r.) poprzez przeszukanie stron internetowych organizacji działających w ochronie zdrowia oraz agencji HTA. Do wyszukiwania użyto następujących słów kluczowych: *Suboxone*, *buprenorphine*. W wyniku tego wyszukiwania odnaleziono 6 aktualnych rekomendacji dotyczących finansowania leku Suboxone w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów. Nie odnaleziono negatywnej rekomendacji PBAC z 2013 roku wymienionej przez wnioskodawcę, w związku z czym nie została tutaj przedstawiona.

Tabela 42. Rekomendacje refundacyjne dotyczące buprenorfiny z naloksonem w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów

Autorzy rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
PBAC 2005 Australia	<p>Rekomendacja pozytywna <u>Dotyczy wnioskowanego wskazania</u></p> <p>Zalecenia: Lek rekomendowany do stosowania u wszystkich pacjentów.</p> <p>Uzasadnienie: Rekomendację wydano na podstawie porównania z buprenorfiną. Odnotowano brak różnic w toksyczności między buprenorfiną z naloksonem a samą buprenorfiną, a także potencjalną redukcję wyprowadzania leku na czarny rynek przy zastosowaniu produktu łączonego. Wnioskodawca przedstawił analizę minimalizacji kosztów, której wyniki nie zostały opisane w rekomendacji.</p>
HAS 2008 Francja	<p>Rekomendacja pozytywna <u>Dotyczy wnioskowanego wskazania</u></p> <p>Zalecenia: Lek rekomendowany do stosowania u wszystkich pacjentów.</p> <p>Uzasadnienie: Decyzję podjęto na podstawie danych o skuteczności klinicznej i bezpieczeństwie. Rekomendowana jest refundacja na poziomie 65%. Brak danych klinicznych pozwalających na ocenę, czy Suboxone wpłynie pozytywnie na zdrowie publiczne w porównaniu do produktów zawierających samą buprenorfinę. Stanowi on jednak dodatkowe</p>

	narzędzie terapeutyczne o wysokich korzyściach medycznych.
CADTH 2008 Kanada	<p>Rekomendacja pozytywna z ograniczeniami <u>Dotyczy wnioskowanego wskazania</u></p> <p>Zalecenia: Suboxone jest rekomendowany tylko u pacjentów z przeciwwskazaniami dla stosowania metadonu.</p> <p>Uzasadnienie: Wyniki randomizowanych badań klinicznych wskazują na niższą efektywność kliniczną buprenorfiny z naloksonem w porównaniu do metadonu. Ze względu na ograniczoną wiarygodność analizy ekonomicznej, rekomendację wydano tylko na podstawie analizy klinicznej.</p>
PTAC 2008 Nowa Zelandia	<p>Rekomendacja pozytywna z ograniczeniami <u>Dotyczy wnioskowanego wskazania</u></p> <p>Zalecenia: Suboxone jest rekomendowany dla pacjentów źle tolerujących metadon.</p> <p>Uzasadnienie: Analiza ekonomiczna wykazała, że Suboxone nie jest kosztowo-efektywny w porównaniu do metadonu.</p>
SMC 2007 Szkocja	<p>Rekomendacja pozytywna z ograniczeniami <u>Dotyczy wnioskowanego wskazania</u></p> <p>Zalecenia: Rekomendacja ogranicza stosowanie buprenorfiny z naloksonem do pacjentów, u których niewskazane jest stosowanie metadonu.</p> <p>Uzasadnienie: Rekomendację wydano na podstawie badania wykazującego wyższą skuteczność buprenorfiny z naloksonem w porównaniu do placebo i porównywalną skuteczność oraz bezpieczeństwo do samej buprenorfiny. Wnioskodawca przedstawił również analizę ekonomiczną szacującą ICUR na poziomie 29,110 funtów, lecz ze względu na jej niską wiarygodność nie stanowiła podstawy rekomendacji.</p>
AWMSG 2008 Walia	<p>Rekomendacja pozytywna z ograniczeniami <u>Dotyczy wnioskowanego wskazania</u></p> <p>Zalecenia: Rekomendacja ogranicza populację do pacjentów, u których niewskazane jest stosowanie metadonu i sytuacji, w których stosowanie produktu łączonego przyniesie wyraźne korzyści w porównaniu do samej buprenorfiny.</p> <p>Uzasadnienie: Ocena efektywności klinicznej wskazuje na brak różnic wnioskowanej technologii względem samej buprenorfiny. Analiza ekonomiczna wnioskodawcy nie została uznana za wiarygodną, lecz ze względu na taką samą cenę terapii lekiem Suboxone i samą buprenorfiną uznano, że wnioskowany lek prawdopodobnie nie jest mniej kosztowo-efektywny.</p>

Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 43. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące leczenia substytucyjnego uzależnienia od opioidów

Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
		Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne					
Australia	Government of Australia 2014	+			-
Nowa Zelandia	Ministry of Health 2014	+			-
Kanada	CAMH 2012	+			-
Stany Zjednoczone	CSAT 2012	+			-
Szwajcaria	SSAM 2012				Buprenorfina z naloksonem nie została uwzględniona w rekomendacji
Wielka Brytania	BAP 2012	+			-

Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
		Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne					
Międzynarodowe	WSFBP 2011	+			-
Wielka Brytania	RCGP 2011	+			-
Międzynarodowe	WHO 2009				Buprenorfina z naloksonem nie została uwzględniona w rekomendacji
Dania	NBH 2008	+			-
Wielka Brytania	Department of Health 2007				Buprenorfina z naloksonem nie została uwzględniona w rekomendacji
Stany Zjednoczone	APA 2006	+			-
Rekomendacje refundacyjne					
Australia	PBAC 2005	+			
Francja	HAS 2008	+			
Kanada	CADTH 2008		+		Rekomendacja pozytywna tylko dla pacjentów z przeciwwskazaniami dla stosowania metadonu.
Nowa Zelandia	PTAC 2008		+		Rekomendacja pozytywna tylko dla pacjentów źle tolerujących metadon.
Szkocja	SMC 2007		+		Rekomendacja pozytywna tylko dla pacjentów z przeciwwskazaniami dla stosowania metadonu.
Walia	AWMSG 2008		+		Rekomendacja pozytywna tylko dla pacjentów z przeciwwskazaniami dla stosowania metadonu i w przypadku wyraźnych korzyści z zastosowania produktu łączonego w porównaniu do buprenorfiny w monoterapii.

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 44. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Austria	TAK	100%	-	NIE
Belgia	TAK	85%	Pacjent współfinansuje około 15% do wysokości 11,60 euro	NIE
Bułgaria	NIE	-	-	-
Chorwacja	TAK	100%	-	NIE
Cypr	NIE	-	-	-
Czechy	TAK*	100%	-	NIE
Dania	TAK	100%	-	NIE
Estonia	NIE	-	-	-
Finlandia	NIE	-	-	-
Francja	TAK	100%	Lek skategoryzowany jako niezbędny dla polityki zdrowotnej	NIE
Grecja	TAK	100%	-	NIE

Leczenie substytucyjne uzależnienia od narkotyków opioidowych


Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Hiszpania	TAK	60%	40% ceny produktu pokrywa pacjent	NIE
Holandia	TAK	100%	-	NIE
Irlandia	NIE	-	-	-
Islandia	NIE	-	-	-
Liechtenstein	NIE	-	-	-
Litwa	NIE	-	-	-
Luksemburg	TAK	100%	-	NIE
Łotwa	NIE	-	-	-
Malta	NIE	-	-	-
Niemcy	TAK	90%	Pacjent pokrywa 10 % ceny, maksymalnie 10 euro.	NIE
Norwegia	TAK*	100%	-	NIE
Portugalia	TAK	37%	63% ceny dopłaca pacjent	NIE
Rumunia	NIE	-	-	-
Słowacja	NIE	-	-	-
Słowenia	TAK*	100%	-	NIE
Szwajcaria	NIE	-	-	-
Szwecja	TAK	100%	-	NIE
Węgry	TAK	100%	-	NIE
Wielka Brytania	NIE	-	-	-
Włochy	TAK	100%	-	NIE


*tylko opakowanie 8+2 mg 7 tabl.

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* (w tabeli kraje te oznaczone czcionką bold).

11. Opinie ekspertów

Tabela 45. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania leku Suboxone w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od narkotyków opioidowych

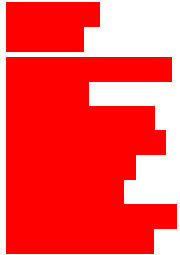
Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<ul style="list-style-type: none"> • Proponowany preparat (buprenorphinum i naloxonum) jest lekiem o bezpieczniejszej dla pacjentów charakterystyce farmakologicznej w porównaniu z pozostałymi, stosowanymi w terapii substytucyjnej lekami, takimi jak metadon czy buprenorfina (bez naloksonu). Jest zabezpieczony przeciw iniekcyjnemu przyjmowaniu (nalokson). W porównaniu z metadonem ryzyko jego przedawkowania jest niewielkie, czas działania dłuższy, lek jest łatwiejszy do odstawienia i w mniejszym stopniu zakłóca funkcje kognitywne (właściwości buprenorphinum). Preparat jest bardziej odpowiednim lekiem do osiągnięcia dalej idących celów niż minimalizacja szkód. • Wprowadzenie przedmiotowego leku w uproszczonej formule „na receptę” otwiera drogę dla znaczącej poprawy dostępności terapii substytucyjnej i dla zwiększenia liczby prowadzących ją podmiotów. Ostatnie jest zaadoptowanie tej technologii w „narkotykowych” poradniach leczenia uzależnień (ok. 100 w całej Polsce), gdzie pacjent uzyska realny dostęp do wielu innych ważnych dla niego serwisów. Poradnie uszyszczą możliwość szybkiej i prostej implementacji tego świadczenia, bez kosztownych inwestycji oraz zagwarantowania sobie odpowiedniej liczby pacjentów. Obecnie, poradnie metadonowe generują straty finansowe, gdy obsługują mniej niż 30-40 pacjentów. • Nowa łatwiejsza w obsłudze formuła terapii substytucyjnej, otwiera drogę dla zintegrowania różnych form i metod terapii „narkotykowych”. Może znacząco przyczynić się do przełamania godzącego w dobro pacjenta i zakorzenionego mocno w naszym kraju podziału na lecznice farmakologiczne i tzw. drug free. Najbardziej spektakularnym i doniosłym przykładem, jest tu inicjatywa Stowarzyszenia Monar w celu uruchomienia pierwszego mającego działać w strukturze tej organizacji programu substytucyjnego. Program Monaru, który w założeniu ma opierać leczenie na przedmiotowym premapacie, uzyskał już przewidziane prawem zezwolenia, w tym pozytywną opinię dyrektora 	Przyczyny takie nie są mi znane.	<p>Wprowadzenie preparatu buprenorfina + naloxone w formule „na receptę” prawdopodobnie poprawi dostępność terapii substytucyjnej. Pozwoli przede wszystkim wykorzystać istniejącą sieć placówek leczenia uzależnień, w tym ok. 100 placówek ambulatoryjnych tzw. „narkotykowych” i pracujących w nich lekarzy (obecnie w całej Polsce tylko 25-30 lekarzy ma doświadczenie w prowadzeniu leczenia substytucyjnego). Rozszerzenie dostępu do leczenia uzależnień z wykorzystaniem istniejącej infrastruktury, pozwoli zredukować znacząco koszty inwestowania w placówki nowe oraz umożliwi szybszą i bardziej efektywną realizację priorytetów Krajowego Programu Przeciwdziałania Narkomanii 2011-2016. Przykładem są tu województwa opolskie i pomorskie, gdzie aby udostępnić leczenie substytucyjne konieczne była organizacja trzech nowych placówek ambulatoryjnych. Tu jednak przestrzegalbym przed zbytnim optymizmem. Ponad trzydzieści lat funkcjonowania polskiego modelu pomocy uzależnionym w formule zdemedykalizowanej, związany z tym wieloletni „czarny PR” prowadzony wobec farmakoterapii, a przede wszystkim wobec substytucji terapii substytucyjnej, błędne założenia obecnego modelu PLS, znacząco zniechęciły do tej terapii nie tylko lekarzy i terapeutów ale też wielu potencjalnych klientów. Problem deficytu dostępności będzie trudny do rozwiązania, nawet przez najlepsze prawo. Pokazuje to przykład Słowacji, która stosuje od niedawna podobne rozwiązania jak tu proponowane, ale bez większych sukcesów. Prawdopodobny jest natomiast wzrost odsetka osób objętych leczeniem substytucyjnym w liczbach względnych (w stosunku do liczby uzależnionych od opioidów), co jednak będzie przede wszystkim skutkiem wymierania populacji użytkowników opiatów i wypierania narkomanii heroinowej przez nowe narkotyki (mefedron i narkotyki wytwarzane na bazie aptecznych leków bez recepty). W odróżnieniu od proponowanej w projekcie, obowiązująca formuła „programu substytucyjnego” nie sprzyja szerszemu udostępnieniu terapii substytucyjnej. Generujące znaczne koszty, przede wszystkim utrzymania personelu programu leczenia substytucyjnego (PLS), nie bilansują się dodatnio poniżej 30 pacjentów, dlatego wiele mniejszych miejscowości, a nawet całe regiony (podkarpacki, podlaski, gdzie grupa użytkowników opiatów jest mocno rozproszona), są tego świadczenia pozbawione. Obecna formuła stawia zbyt wiele warunków podmiotom leczniczym. Koszty inwestycji, przygotowania, procedura administracyjna, problemy z zakontraktowaniem świadczeń, koszty prowadzenia programu, trudności w realizacji świadczenia stanowią przeszkody, które przekreślają szanse udostępnienia leczenia substytucyjnego w wielu miejscach kraju, gdzie jest ono potrzebne. Nowa formuła, prawdopodobnie pozwoli przełamać wiele z tych barier, ponadto posiada widoczny potencjał, by zintegrować ofertę leczniczą, tj. mocniej związać leczenie farmakologiczne/substytucyjne z innymi formami pomocy, w tym ze świadczeniami udzielanymi w ramach poradni terapii uzależnień, ośrodka rehabilitacji i programami readaptacji społecznej. Zintegrowane formy pomocy są uważane za efektywniejsze, zwłaszcza dla osób długotrwale wykluczonych społecznie, mających problemy z poruszaniem się między instytucjami pomocowymi. Nowa formuła może być efektywniejsza w stosunku do wielu pacjentów źle readaptujących się społecznie. Codzienne lub częste stawiennictwo po lek bywa nierzadko narzucane pacjentom w sposób nieuzasadniony (deklarowana intencja: większa kontrola leku i pacjenta). Taka praktyka generuje znaczne problemy, np. przeszkadza w usamodzielnianiu się pacjenta, wpływa na podtrzymanie uzależnienia środowiskowego. Przyczyną jest tu wada systemu finansowania PLS,</p>

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p>Krajowego Biura ds. Przeciwdziałania Narkomanii (KBPN). Zintegrowane oferty są szczególnie ważne jako skuteczne narzędzie interwencji wobec pacjentów długotrwale wykluczonych społecznie (mających problemy z poruszaniem się między instytucjami), osób z zaburzeniami psychicznymi (obecnie większość pacjentów) ale także jako odpowiedź na ekspansję nowych narkotyków i tzw. dopalaczy. Np. istotne jest tu w perspektywie udostępnienie przez Monar pacjentom leczonym farmakologicznie jego zaplecza readaptacyjnego (ok. 100 placówek dla bezdomnych), czy też udostępnienie bazy ośrodków rehabilitacji (30 placówek).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Proponowane rozwiązanie (np. szeroka implementacja leczenia substytucyjnego w poradniach „narkotykowych”) pozwala pełniej realizować prawa pacjenta, w tym prawo do wyboru lepszej opcji leczniczej czy do zmiany lekarza. • Formuła „na receptę” pozwala przeciwdziałać stygmatyzacji pacjentów oraz tzw. uzależnieniu środowiskowemu. Pozwoli rozproszyć duże grupy pacjentów korzystające tylko z jednego programu, zakłócających ich funkcjonowanie i porządek publiczny. • Formuła „na receptę” jest tańsza, w porównaniu z obecnie stosowaną formułą PLS, ponieważ wiele istotnych kosztów jak np. dotyczących zatrudnienia pomocniczego personelu medycznego nie będzie ponoszonych. Ponadto znaczącym kosztem obecnego modelu jest często nieuzasadnione wymuszanie na pacjentach codziennego lub częstego stawiennictwa po lek (punkty rozliczeniowe NFZ za podawanie leku w placówce i poza nią). Pacjent wpada w pułapkę; nie może podjąć pracy z powodu leczenia, ani zredukować liczby wizyt w PLS, ponieważ nie podejmuje pracy. 		<p>powodująca „optymalność” stawiania pacjentowi wymogu częstego stawiennictwa. Praktyka ta, podnosi bardzo koszty leczenia, a z powodu wyżej wymienionych przyczyn, bywa działaniem przeciw celowym. Wymóg ten, a także, deficyt lekarzy, nie stosowanie leków innych niż metadon, wydawanie leków przez PLS w jednym miejscu (np. bez pośrednictwa aptek), prowadzą do sytuacji, gdy niektóre placówki obsługują codziennie zbyt liczną grupę osób. Np. w Warszawie, Chorzowie działają PLS, w których liczba pacjentów przekracza 150 osób. Pojawienie się w jednym miejscu (punkcie wydawaniu metadonu), znacznej liczby klientów i pozostawanie ich przez wiele godzin w placówce lub w jej pobliżu, dezorganizuje pracę personelu, jest uciążliwe dla otoczenia, powoduje zakłócenia porządku publicznego, tworzenie się pod programami miejsc handlu narkotykami. Trudne warunki działania programu, przeciążenie lekarzy mało prestiżową i nie najlepiej płatną pracą sprzyja naruszeniom praw pacjenta, zniechęca innych lekarzy do prowadzenia tego leczenia. Proponowane rozwiązanie pozwala pełniej realizować prawa pacjenta, w tym prawo do zmiany lekarza czy terapeuty, oraz szerzej realizować cel jakim jest powrót pacjenta do zdrowia.</p> <p>W zależności od sytuacji pacjentów, ażeby mogli osiągnąć stabilizację, wypisywanie leku na receptę jest najlepszym i najtańszym rozwiązaniem. W tym przypadku chodzi o lek z najbardziej odpowiednią ze względu na bezpieczeństwo pacjenta charakterystyką farmakologiczną oraz o sprawdzonej w wielu krajach efektywności. Platnik otrzymuje tu dodatkową i prawdopodobnie znacznie tańszą formułę realizacji świadczenia.</p>
	<p>W Polsce liczbę osób uzależnionych od opioidów szacuje się na kilkanaście tysięcy. Uzależnienie od opioidów w znaczny sposób przyczynia się skracania życia, znacznej chorobowości, zaburzeń funkcjonowania w rolach społecznych, w tym do zachowań karalnych i nieobyczajnych, pogarsza sytuację epidemiologiczną w zakresie chorób przenoszonych drogą krwionośną. Leczenie substytucyjne (zarówno metadonem, buprenorfiną i jej</p>	<p>Na pytanie to nie można odpowiedzieć jednoznacznie bez uwzględnienia kontekstu koncepcji i struktury leczenia uzależnień w Polsce, oraz stanu prawnego. Ustawa o przeciwdziałaniu</p>	<p>Finansowanie Suboxone do refundacji pozwoli przełamać „pat”, który uniemożliwia stosowanie leczenia substytucyjnego Suboxonem poza programami leczenia substytucyjnego, a co za tym idzie: znacznie ogranicza dostępność do tego typu leczenia.</p> <p>Wymaga to jednak skoordynowanych zmian prawnych (nowelizacja ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii i rozporządzeń MZ) i administracyjno-organizacyjnych (m.in. szkolenie, wydawanie uprawnień do leczenia poza programami, kontrolowanie i zapobieganie nieprawidłowościom w obrocie Suboxone (np. uniemożliwienie dostawania recept z różnych źródeł, postępowanie w razie rzeczywistego lub deklarowanego zagubienia recept lub leku)) i dziesiątków innych spraw organizacyjnych (symulacja skutków dla istniejących ośrodków leczenia substytucyjnego oraz jakości</p>

Leczenie substytucyjne uzależnienia od narkotyków opioidowych

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p>preparatami łączonymi, innymi rzadziej stosowanymi lekami substytucyjnymi) jest powszechnie uważane za najbardziej skuteczne m.in. w:</p> <ul style="list-style-type: none"> -przeciwdziałaniu przedwczesnym zgonom, -poprawie stanu zdrowia somatycznego (m.in.: zmniejszenie liczby groźnych dla życia „przedawkowań”, zmniejszenie ryzyka zakrzepicy żyłnej i posocznicy) i psychicznego (stabilizacja emocji, możliwość systematycznego leczenia współwystępujących zaburzeń psychicznych), -zmniejszeniu liczby zachowań ryzykownych zakażenia chorób przenoszonych drogą krwionośną (HIV, HCV, HBV) i innych chorób zakaźnych (gruźlica), -poprawie funkcjonowania społecznego, -poprawie jakości życia, -zmniejszaniu przestępczości związanej z handlem i posiadaniem narkotyków. <p>Leczenie Suboxonem przepisywanym na recepty powinno poprawić dostępność do leczenia substytucyjnego (w Polsce nadal poniżej 10% pacjentów jest objętych leczeniem substytucyjnym, podczas gdy w krajach UE odsetek ten jest kilkakrotnie większy). Wprowadzenie Suboxonu przepisywanego na receptę powinno poprawić dostępność do leczenia substytucyjnego (LS) dla tych, którzy mieszkają w miejscowościach odległych od programów LS i tych, którzy z różnych względów (np. obawy przed stygmatyzacją) nie chcą w nich uczestniczyć.</p> <p>Leczenie Suboxonem jest bezpieczniejsze w porównaniu z metadonem lub samą buprenorfiną ze względu na znacznie mniejsze działanie depresyjne na ośrodek oddechowy i zabezpieczenie naloksonem przed zatruciem w przypadku niezgodnego z zaleceniami użyciem dożylnym. W mniejszym stopniu wpływa negatywnie na funkcje poznawcze i jest jednym z czynników większej poprawy jakości życia.</p> <p>W większości krajów stosowane jest co najmniej dwa leki substytucyjne: metadon i buprenorfina, przy czym w przypadku tej ostatniej preparaty wyłącznie buprenorfiny są wypierane przez preparaty zawierające buprenorfinę z naloksonem, a to ze względu na mniejsze ryzyko poważnych powikłań w przypadku niewłaściwego używania (przedawkowanie, używanie dożylnie).</p>	<p>narkomanii stanowi, że leczenie substytucyjne może odbywać się wyłącznie w ramach akredytowanych przez wojewodów programów rekomendowanych przez KBPN. Ze względu na małą dostępność do leczenia substytucyjnego, które w Polsce wynosi 8-10%, powszechnie postuluje się zwiększenie dostępności do niego poprzez włączenie w leczenie uzależnionych od opioidów innych podmiotów leczniczych. W innych krajach są to m.in. lekarze rodzinni, najczęściej przeszkoleni i licencjonowani. Projekt KBPN zakłada, że w Polsce poszerzoną grupą świadczeniodawców w leczeniu substytucyjnym mogą być specjaliści psychiatry, którzy powinni mieć wiedzę i umiejętności postępowania z uzależnionymi większe niż lekarze p.o.z. Projekty te nie mają, przynajmniej na razie, mocy prawnej. Umieszczenie preparatu Suboxone na liście leków refundowanych z jednej strony ułatwi dostępność do leczenia substytucyjnego, z drugiej, może stanowić konflikt z obowiązującymi</p>	<p>świadczonej usług medycznych).</p>

Leczenie substytucyjne uzależnienia od narkotyków opioidowych

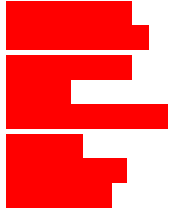
Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p><i>Simojaki K, Vormá H, Alho H: A retrospective evaluation of patients switched from buprenorphine (subutex) to the buprenorphine/naloxone combination (suboxone). Substance Abuse Treatment, Prevention, and Policy. 2008, 3: 16</i></p> <p>Osoby uzależnione od opioidów należą do grup najsłabszych ekonomicznie, zazwyczaj mniej zmotywowanych do leczenia i jego finansowania. Dotychczasowe doświadczenia z nieodpłatnym leczeniem substytucyjnym w ośrodkach pozwalają na wnioskowanie, że znaczna część pacjentów korzysta z leczenia substytucyjnego m.in. dlatego że jest ono nieodpłatne.</p> <p>W większości krajów rozwiniętych leczenie substytucyjne jest najczęściej w pełni refundowane (nieodpłatne dla pacjenta). Wynika to zarówno z przesłanek humanitarnych (większości uzależnionych nie stać na zakup nawet częściowo refundowanych leków), jak i pragmatycznych (oszczędności na kosztach leczenia tzw. „przedawkowań”, detoksykacji, zakażeń przenoszonych drogą krwionośną: HIV, HCV, HBV; i innych powikłań nieleczonych chorób, znacznie przewyższają koszty leczenia substytucyjnego). Poza tym leczenie substytucyjne znacznie zmniejsza tzw. koszty pośrednie wynikające z zachowań kryminalnych (szkody, koszty ścigania i karania).</p>	<p>rozwiązaniami prawnymi. Istotną sprawą jest uzależnienie wprowadzenia refundowania Suboxonu przepisywanego na recepty od kompleksowych zmian struktury leczenia uzależnienia opioidowego w Polsce. Dotyczy to głównie prawnych i edukacyjnych zabezpieczeń przed niewłaściwymi praktykami klinicznymi, które mogą być stosowane przez osoby niewłaściwie przeszkolone. W przeciwnym razie potencjalnie gorsza jakość świadczeń może skutkować negatywnymi konsekwencjami zdrowotnymi i wypływem Suboxonu na nielegalny rynek.</p>	
	<p>Preparat Suboxone poszerzałby dostępną ofertę leków substytucyjnych. W mniejszym stopniu wpływa na psychikę pacjenta niż metadon. Idealnie nadawał by się przy terapii osób młodych słabiej uzależnionych po za tym dzięki swoim unikalnym właściwościom zabezpiecza przed iniekcyjnym stosowaniem opiatów. Jest to bardzo ważne w terapii osób niepełnoletnich. Osoby które nie doświadczyły jeszcze wielkich szkód społecznych ze względu na zażywanie nielegalnych opiatów mogłyby łatwiej podjąć rolę społeczne (ucznia, pracownika, rodzica) mając dostęp do Suboxonu w aptece z refundacją. Terapia nie byłaby tak stygmatyzująca jak leczenie w programie substytucyjnym. Nie powodowała by też dalszych szkód związanych z uzależnieniem środowiskowym. Formuła</p>	<p>Brak odpowiedzi.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Zmiana umożliwiająca łatwiejszy dostęp do Suboxonu poprzez możliwość wypisywania go na refundowaną receptę, przez większą grupę lekarzy nie tylko zwiększyłaby dostępność terapii substytucyjnej, większą ilość pacjentów objętych leczeniem i kontrolą lekarską, zmniejszyła by też znacznie koszty substytucji. Pacjenci nie wymagali by kontroli sztabu pracowników służby zdrowia, jak to dzieje się teraz w programach. Jednocześnie byłiby poddani leczeniu a często wyleczeniu jako że mogli by być leczeni w wcześniejszej fazie uzależnienia. Preparat Suboxone świetnie nadaje się dla osób chcących zakończyć terapię podtrzymującą jako pomost pomiędzy metadonem a zupełną abstynencją. • Jest niezwykle ze względu na swój efekt blokowania działania opiatów w tym ich iniekcji oraz znikomym wpływie na postrzeganie świata, brak efektów psychoaktywnych. Dlatego uważam za niezbędne i bardzo pozytywne wprowadzenie Suboxonu jako leku refundowanego na receptę. Terapia substytucyjna bez tej możliwości nie jest kompletna i nie będzie spełniać swojej roli tak dobrze jak mogłaby.

Leczenie substytucyjne uzależnienia od narkotyków opioidowych

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	wypisywania leku przez szersze grono lekarzy dawała by możliwość łatwiejszej dostępności do substytucji, przez co do pacjentów można dotrzeć również z innymi programami ochrony zdrowia i redukcji szkód.		
<p>Dr n. med. Piotr Jabłoński Dyrektor Krajowego Biura ds. Przeciwdziałania Narkomanii</p>	<p>Rozważając argumenty „za” uznaniem zasadności finansowania ze środków publicznych leku Suboxone należy mieć przede wszystkim na względzie, iż leczenie substytucyjne jest metodą terapii osób uzależnionych od substancji psychoaktywnych z grupy opioidów, której głównym celem zgodnie z § 2 Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 1 marca 2013 r. w sprawie leczenia substytucyjnego (Dz. U. z 2013 r. poz. 368) jest:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) poprawa stanu somatycznego i psychicznego oraz reintegracja społeczna pacjentów; 2) ograniczenie rozprzestrzeniania zakażeń, w tym w szczególności: HIV, HCV, HBV oraz gruźlicy. <p>Ponadto, rozwiązanie takie wpisuje się w cel operacyjny nr 5 Narodowego Programu Zdrowia na lata 2010-2015: „Ograniczenie używania substancji psychoaktywnych i związanych z tym szkód zdrowotnych”, w ramach którego jednym z zadań jest „Tworzenie nowych programów leczenia substytucyjnego oraz rozszerzenie repertuaru leków substytucyjnych”. Oczekiwane i określone w Narodowym Programie Zdrowia oczekiwane korzyści to w szczególności:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ograniczenie liczby zakażeń HIV i HCV, związanych z używaniem substancji psychoaktywnych podawanych z przerwaniem ciągłości tkanek; - Poprawa stanu zdrowia oraz jakości życia osób używających problemowo substancji psychoaktywnych; - Zmniejszenie zakresu wykluczenia społecznego problemowych użytkowników substancji psychoaktywnych. <p>Reasumując, udostępnienie leku Suboxone w aptece na receptę byłoby działaniem na rzecz poszerzenia oferty leczniczej o technologię medyczną, która znalazłaby zastosowanie u osób, których charakterystyka osobowa jak i profil uzależnienia wymaga zastosowania takiej substancji. Wprowadzenie wnioskowanej technologii miałyby pozytywny wpływ na osiągnięcie celów zakładanych w Krajowym Programie Przeciwdziałania Narkomanii na lata 2011-2016 jak i Narodowym</p>	<p>Uznając zasadność finansowania ze środków publicznych leku Suboxone, należy być świadomym możliwości wystąpienia niepożądanych efektów wprowadzenia nowej technologii medycznej. W chwili obecnej leczenie substytucyjne jest prowadzone przez profesjonalne ośrodki zajmujące się terapią osób uzależnionych od substancji psychoaktywnych, w szczególności narkotyków. Personel tych podmiotów posiada fachową wiedzę i doświadczenie związane z charakterystyką osób uzależnionych i uzależnieniami jako takimi. Wydaje się, że lekarze psychiatry, którzy na co dzień nie zajmują się leczeniem uzależnień, a którzy mieliby stosować wnioskowaną technologię medyczną, powinni mieć możliwość pogłębienia swojej wiedzy w tym zakresie, zanim przystąpią do prowadzenia leczenia substytucyjnego. Dlatego</p>	<p>Wydawanie leku Suboxone w aptece na receptę pozwoli na poszerzenie oferty terapeutycznej o substancję bezpieczną i skuteczną w leczeniu uzależnień od opioidów. Niekwestionowaną zaletą tego rozwiązania jest zwiększenie dostępności leczenia substytucyjnego i dotarcie z bogatszą ofertą terapeutyczną do osób chorych, uzależnionych od opioidów. Opisywana regulacja wpłynie na realizację zapisu Krajowego Programu Przeciwdziałania Narkomanii na lata 2011-2016 r. (Dz.U. z 2011 r. Nr 78, poz. 428) o objęciu leczeniem substytucyjnym przynajmniej 25% osób uzależnionych od opioidów. Proponowane rozwiązanie będzie skutecznym narzędziem zwiększenia dostępności leczenia substytucyjnego i osiągnięcia celów, o których mowa w § 2 Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 01 marca 2013 r. w sprawie leczenia substytucyjnego tj:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) poprawy stanu somatycznego i psychicznego oraz reintegracji społecznej pacjentów; 2) ograniczenia rozprzestrzeniania zakażeń, w tym w szczególności: HIV, HCV, HBV oraz gruźlicy.

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p>Programie Zdrowia na lata 2010 – 2015.</p> <p>Oba leki: zarówno powszechnie obecnie stosowany metadon jak i Suboxone mają porównywalną skuteczność, są to jednak leki adresowane do różnych grup pacjentów, stąd ważne jest aby była możliwość dostępu do obu.</p> <p>1. Metadon stosowany w Polsce, jest substancją płynną, występuje w postaci syropu, który nie może być podawany pacjentom chorym na cukrzycę. Suboxone jest lekiem w tabletkach, który z powodzeniem może być ordynowany diabetykom.</p> <p>2. Buprenorfina zawarta w Suboxonie jako częściowy agonista opioidowy wywołuje mniejszy efekt euforyzujący i z tego m.in powodu wydaje się być bardziej odpowiednim lekiem dla pacjentów z mniej zaawansowanymi formami uzależnienia (krótszy okres uzależnienia, mniejsze dawki opioidów). Metadon częściej i w większym zakresie powoduje upośledzenie funkcji poznawczych niż buprenorfina zawarta w Suboxonie, stąd ten ostatni jest bardziej przydatny dla pacjentów, którzy się uczą lub pracują.</p> <p>3. U niektórych pacjentów leczonych substytucyjnie metadon wpływa na repolaryzację mięśnia sercowego (wydłużenie odstępu QT w EKG) i może prowadzić do ciężkich zaburzeń rytmu serca – ze zgonem włącznie. Buprenorfina takich właściwości nie ma, toteż w przypadku stwierdzenia lub podejrzenia wydłużenia odstępu QT, wskazane jest stosowanie preparatów zawierających buprenorfinę.</p> <p>3. Bezpieczeństwo stosowania buprenorfiny, w tym jej dużych dawek, jest większe niż np. w przypadku metadonu. Stosowanie tej pierwszej substancji minimalizuje ryzyko przedawkowania, zaś połączenie z naloksonem zapobiega dożylnemu stosowaniu substancji. Natomiast przyjęcie zbyt dużej dawki metadonu może prowadzić do przedawkowania, a nawet zgonu.</p> <p>5. Część pacjentów subiektywnie preferuje jeden z leków, więc powinni mieć możliwość wyboru między lekiem zawierającym buprenorfinę a metadonem, co mogłoby wpłynąć na zwiększenie adherencji.</p> <p>6. Przyjmowanie buprenorfiny, w przeciwieństwie do metadonu, znacznie rzadziej prowadzi do zwiększenia</p>	<p>ważne jest skonstruowanie odpowiednich ram organizacyjnych i prawnych określających wymogi dotyczące szkoleń i staży dla lekarzy chcących prowadzić leczenie substytucyjne na nowych zasadach. Krajowe Biuro do Spraw Przeciwdziałania Narkomanii przygotowało i złożyło w Ministerstwie Zdrowia w roku 2014 projekt odpowiednich zmian legislacyjnych.</p>	

Leczenie substytucyjne uzależnienia od narkotyków opioidowych

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p>tolerancji lekowej. Co warto podkreślić, buprenorfina jest lekiem mniej inwazyjnym i łatwiej jest ją odstawić, niż metadon.</p> <p>Organizacje i instytucje naukowe oraz zraszające praktyków jako jeden z istotnych czynników zwiększających skuteczność leczenia substytucyjnego uważają dostęp do zróżnicowanych programów substytucyjnych, zarówno pod względem celów leczenia (tzw. programy wysokoprogowe i niskoprogowe), ale przede wszystkim dostępności różnych leków stosowanych w terapii substytucyjnej o zróżnicowanym profilu działania.</p>		
	<p>Leczenie substytucyjne uzależnienia od opiatów jest jedną z najbardziej skutecznych form terapii. Nie zakłada bowiem abstynencji, jako podstawowego kryterium podjęcia leczenia, co dla osób uzależnionych jest często niemożliwe do spełnienia. W Polsce dostępne jest leczenie substytucyjne metadonem, ale ze względu na liczne ograniczenia administracyjne, korzysta z niego niewiele osób. Kombinacja leczenia substytucyjnego (buprenorfina + nalokson) jest uznawana za lepszą strategię terapeutyczną.</p>	<p>Nie znam argumentów przemawiających przeciwko stosowaniu leczenia substytucyjnego.</p>	<p>Leczenie substytucyjne preparatem Suboxone powinno być dostępne na zasadzie finansowania ze środków publicznych, gdyż fakt ten zwiększy dostępność tej formy terapii dla osób uzależnionych od opiatów.</p>

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Wniosek o objęcie refundacją 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*, zostały przekazane do Agencji dnia 10 marca 2015 r. pismem znak PLR.4600.194.(5)2015/MKR oraz PLR.4600.194.(6)2015/MKR, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji. Podstawą prawną był art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz 345).

W dniu 2 lipca 2015 r. wpłynęło do Agencji pismo MZ znak PLA.4600.255.2015.JOM przekazujące korespondencję z wnioskodawcą prowadzoną w 2013 r. w sprawie wnioskowanego leku, w której Departament Polityki Lekowej i Farmacji informuje, iż leczenie substytucyjne produktem leczniczym Suboxone (*buprenorfinum, nalokson*) winno być prowadzone na zasadach określonych w wydanym na podstawie ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie leczenia substytucyjnego. Jednocześnie, w ww. piśmie przekazano informację, iż **Minister Zdrowia stoi na stanowisku, że ocena farmakoekonomiczna dla leku Suboxone nie może abstrahować od prawnych uwarunkowań dotyczących leczenia substytucyjnego w Polsce.**

W związku z powyższym, MZ zleciło Agencji przygotowanie dodatkowej analizy uwarunkowań prawnych dotyczących leczenia substytucyjnego w Polsce. Opracowanie to przedstawiono jako część niniejszej analizy weryfikacyjnej w rozdziale 13. Uwarunkowania prawne na stronie 120.

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.

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 długodziałające agonisty lub częściowe agonisty receptorów opioidowych w celu zapobiegania zespołowi abstynencyjnemu i głodowi narkotyku. Poza odstawieniem nielegalnych opioidów, substytucyjne leczenie podtrzymujące dąży m.in. do zmniejszenia umieralności, poprawy stanu somatycznego i psychicznego czy zmniejszenia ryzyka infekcji drogą krwionośną, poprawy jakości życia

Interwencja:

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

Nalokson jest antagonistą receptorów opioidowych μ 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.

Komparator:

W przedstawionych analizach, wnioskodawca jako komparator do buprenorfiny stosowanej w skojarzeniu z naloksonem w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od narkotyków opioidowych wskazał metadon, buprenorfinę oraz placebo.

W analizowanym problemie decyzyjnym istniejącą oraz refundowaną praktyką kliniczną jest stosowanie metadonu oraz buprenorfiny w monoterapii. W związku z tym Agencja nie zgłasza uwag do wybranych komparatorów dla leku Suboxone.

Ponadto wybór komparatorów został potwierdzony danymi KBPN oraz przez ankietowanych ekspertów. Eksperci wskazali, że najczęściej stosowanym lekiem substytucyjnym jest metadon oraz w mniejszym stopniu buprenorfina. Ponadto w opinii klinicystów pacjenci, którzy dotychczas pozostawali poza leczeniem substytucyjnym zostaną objęci leczeniem Suboxone.

Alternatywne technologie medyczne

W wyniku wyszukiwania rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia substytucyjnego uzależnienia od narkotyków opioidowych odnaleziono 12 publikacji, w tym: 2 wytyczne międzynarodowe: WSFBP 2011, WHO 2009; 5 wytycznych europejskich: SSAM 2012, BAP 2011, RCGP 2011, National Board of Health (Dania) 2008, Department of Health (England) 2007; 3 wytyczne północnoamerykańskie: CSAT 2012, CAMH 2012, 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.

Skuteczność kliniczna

Do oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa leku Suboxone stosowanego w leczeniu substytucyjnym uwzględniono 16 badań klinicznych, tj.: 8 badań RCT bezpośrednio porównujące preparat Suboxone, tj. buprenorfinę z naloksonem (BUP/NAL) z wybranymi komparatorami w analizowanym wskazaniu oraz 4 badania RCT porównujące preparat Suboxone 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) i 4 badania obserwacyjne z grupą kontrolną otrzymującą metadon.

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 czy *superiority* czy *non-inferiority*.

Przeprowadzona analiza kliniczna wykazała, że lek Suboxone jest bardziej skuteczny względem placebo w I-rzędowym punkcie końcowym odnośnie negatywnych wyników testu toksykologicznego moczu na obecność opiatów.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w ocenie skuteczności między połączeniem buprenorfiny i naloksonu w porównaniu do buprenorfiny. W badaniach włączonych do analizy wskazano brak różnic w zakresie: ryzyka nieukończenia fazy podwójnie zamaskowanej badania, otrzymania negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność opiatów, otrzymania pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność kokainy i zredukowania nasilenia głodu narkotykowego (opiatowego). Ponadto nie wykazano różnic w zakresie bezpieczeństwa między BUP/NAL vs BUP.

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, wykazała że istotnie statystycznie bardziej skuteczny jest lek Suboxone 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, mniejszego odsetka stosowania substancji odurzających w oparciu o informacje od uczestników, ryzyka nieukończenia udziału w badaniu, odsetka uczestników, który zgłosił się do ośrodka leczenia uzależnienia po wypuszczeniu na wolność.

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 (w ciągu pierwszych 30 dni badania oraz w ciągu 24 tyg.), krótszego średniego czasu trwania leczenia.

W zakresie porównania bezpieczeństwa w żadnym z badań nie stwierdzono IS różnic między grupą leczoną produktem łączonym BUP/NAL vs MET.

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

Na stronach **URPL** i **EMA** nie odnaleziono dodatkowych komunikatów odnoszących się do bezpieczeństwa związanego ze stosowaniem leku Suboxone. Na stronie FDA odnaleziono komunikat z grudnia 2014 roku dotyczący pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. FDA nie rekomenduje stosowania leku u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i zaleca ostrożność w przypadku pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i z perspektywy społecznej rozszerzenia dostępu do stosowania produktu leczniczego Suboxone 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.

Wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów-użyteczności w horyzoncie dożywotnym (104 lata, maksymalny dostępny technicznie w modelu) z perspektywy NFZ, wspólnej i społecznej.

Analiza kosztów-użyteczności przedstawiona przez wnioskodawcę wykazała, iż terapia lekiem Suboxone w warunkach ambulatoryjnych jest bardziej skuteczna, lecz również droższa niż terapia metadonem i monoterapia buprenorfiną z perspektywy NFZ i wspólnej. Wskaźnik ICUR dla porównania z metadonem wyniósł 5 573 PLN/QALY z perspektywy NFZ i 13 851 PLN/QALY z perspektywy wspólnej. W przypadku porównania z buprenorfiną wyniósł on 12 206 PLN/QALY z perspektywy NFZ i 42 806 PLN/QALY z perspektywy wspólnej. Wszystkie wskaźniki ICUR są niższe niż ustalony obecnie na poziomie 119 577 PLN/QALY próg opłacalności, a tym samym terapia preparatem Suboxone jest opłacalna względem obu komparatorów. Przy przyjęciu perspektywy wspólnej wartości ICUR wyniosły -78 625 PLN/QALY względem metadonu i -17 382 PLN/QALY względem buprenorfiny, co oznacza dominację Suboxone nad obiema technologiami opcjonalnymi.

Ceny progowe zbytu netto oszacowane dla wartości ICUR przedstawionych w analizie podstawowej wynoszą dla porównania z metadonem 100,53 PLN (Suboxone 2 mg + 0,5 mg) i 299,45 PLN (Suboxone 8 mg + 2 mg) z perspektywy NFZ, 86,35 PLN (Suboxone 2 mg + 0,5 mg) i 257,23 PLN (Suboxone 8 mg + 2 mg) z perspektywy wspólnej oraz 141,63 PLN (Suboxone 2 mg + 0,5 mg) i 421,89 PLN (Suboxone 8 mg + 2 mg) z perspektywy społecznej. Oszacowane ceny progowe są wyższe od wnioskowanej ceny leku Suboxone.

W wyniku deterministycznej analizy wrażliwości przedstawionej przez wnioskodawcę tylko przyjęcie górnej granicy kosztu dodatkowych świadczeń medycznych u osób w trakcie leczenia niewstrzykujących niedozwolonych substancji spowodowało zmianę wnioskowania względem buprenorfiny. Wskaźnik ICUR wyniósł w tym przypadku 129 378 PLN/QALY z perspektywy wspólnej. Żadna inna alternatywna wartość parametrów nie prowadziła do zmiany wnioskowania na temat opłacalności wnioskowanej.

Probabilistyczna analiza wrażliwości wykazała 99% prawdopodobieństwo opłacalności wnioskowanej technologii względem metadonu z perspektywy NFZ i wspólnej, 96% prawdopodobieństwo jej opłacalności względem buprenorfiny z perspektywy NFZ i 89% prawdopodobieństwo jej opłacalności względem buprenorfiny z perspektywy wspólnej.

Głównymi ograniczeniami i niepewnościami analizy w opinii Agencji były:

- Nieuwzględnienie kosztów związanych z chorobami zakaźnymi wśród osób używających dożylnie substancji niedozwolonych;
- Przyjęcie prawdopodobieństwa zgonu u osób leczonych substytucyjnie na podstawie badania dotyczącego ogólnej populacji osób używających dożylnie substancji niedozwolonych,
- Wysoką niepewność uwzględnionej dobowej dawki buprenorfiny w terapii preparatem Suboxone

- Niska wiarygodność uwzględnionego kosztu przestępstw popełnianych przez analizowaną populację w trakcie leczenia i po jego zakończeniu

Oparcie modelu na założeniu przyjęcia zmian prawnych proponowanych przez wnioskodawcę.

W związku z tym, iż 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 oraz zachodzeniem okoliczności określonych art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji leków, Agencja przedstawiła poniżej obliczenia własne dotyczące ceny progowej wnioskowanego leku w oparciu o porównaniem kosztów stosowania wnioskowanej oraz technologii alternatywnej, tj. metadonu. Obliczenia przedstawiono zgodnie z metodyką określoną w art. 13 ust. 4 ustawy o refundacji leków, tj. tak aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, dotychczas finansowanej ze środków publicznych.

Ponadto, w związku z niepewnością związaną z uwzględnioną w analizie wnioskodawcy dawką leku Suboxone na poziomie [redacted]/dziennie stosowaną przez chorych w leczeniu substytucyjnym, Agencja postanowiła przeprowadzić obliczenia własne z uwzględnieniem alternatywnych danych polskich w tym zakresie, przyjmując wartość średniej dziennej dawki leku Suboxone na poziomie [redacted] zgodnie z wynikami niepublikowanego badania ankietowego INSIGHT przeprowadzonego wśród [redacted]

Cena progowa zbytu netto wnioskowanego do objęcia refundacją leku Suboxone dla opakowania 8 mg+2 mg zgodnie z przeprowadzonymi obliczeniami przeprowadzonymi z uwzględnieniem DDD oraz średniej dawki leku wyniosła odpowiednio 109,00 PLN oraz 42,20 PLN w perspektywie NFZ oraz odpowiednio 100,50 PLN i 11,80 w perspektywie wspólnej. Natomiast dla opakowania leku Suboxone 2 mg +0,5 mg zgodnie z przeprowadzonymi obliczeniami przeprowadzonymi z uwzględnieniem DDD nie można obliczyć wyników, a z uwzględnieniem średniej dawki leku wyniosła 9,40 PLN w perspektywie NFZ oraz odpowiednio 39,70 PLN w perspektywie wspólnej dla DDD i nie można wyznaczyć dla średniej dawki leku.

Powyższe obliczenia uzyskane przy uwzględnieniu średniej dawki leku Suboxone należy traktować z ostrożnością ze względu na niepewność związaną ze średnim zużyciem leku.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analiza przedstawiona przez wnioskodawcę miała na celu ocenę konsekwencji finansowych dla NFZ i świadczeniobiorców związanych z finansowaniem w warunkach ambulatoryjnych ze środków publicznych preparatu łączonego Suboxone (buprenorfina + nalokson) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od narkotyków opioidowych u pacjentów powyżej 15 roku życia.

Uwzględniono utworzenie nowej grupy limitowej i wpisanie leku Suboxone do wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę, w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń.

Wielkość populacji docelowej oszacowano na podstawie danych z NFZ i Krajowego Biura ds. Przeciwdziałania Narkomanii dot. liczby pacjentów leczonych w programach substytucyjnych w Polsce w 2009-2012 r. Wnioskodawca oszacował, iż liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia Suboxone wyniesie od 253 do 690 odpowiednio w latach 2015 – 2020. Oszacowania wyników analizy w wariantach minimalnym i maksymalnym oparto na podstawie przyjęcia skrajnych wartości dotyczących wielkości analizowanej populacji.

W analizie wnioskodawcy przyjęto następujące scenariusze, tj. scenariusz istniejący – zakładający brak refundacji preparatu Suboxone w warunkach ambulatoryjnych, (produkt Suboxone będzie wydawany chorym na dotychczasowych zasadach w ramach programu leczenia substytucyjnego) oraz scenariusz nowy – zakładający, że lek Suboxone uzyska refundację i będzie stosowany w programie leczenia substytucyjnego w warunkach leczenia ambulatoryjnego.

W wariantcie podstawowym z perspektywy NFZ, wyniki analizy inkrementalnej wskazują, że objęcie refundacją wnioskowanego leku w ramach leczenia ambulatoryjnego spowoduje zmniejszenie kosztów NFZ od ok. 427 tys. PLN w 2015 roku do ok. 1,2 mln PLN w 2020 r.

Z perspektywy pacjenta, wyniki analizy inkrementalnej wskazują, że objęcie refundacją leku Suboxone spowoduje wzrost kosztów od ok. 266 tys. PLN w 2015 r. do ok. 727 tys. PLN w 2020 r.

W wariantcie minimalnym wyników analizy wykazano, że objęcie refundacją leku Suboxone w ramach leczenia ambulatoryjnego spowoduje zmniejszenie kosztów całkowitych od ok. 230 tys. PLN w 2015 r. refundacji do ok. 604 tys. PLN w 2020 roku refundacji. Natomiast z perspektywy pacjenta spowoduje wzrost wydatków od ok. 145 tys. PLN w 2015 r. do ok. 365 tys. PLN w 2020 r.

W wariantcie maksymalnym wyników analizy wykazano, że objęcie refundacją leku Suboxone w ramach leczenia ambulatoryjnego spowoduje zmniejszenie kosztów całkowitych od ok. 657 tys. PLN w 2015 r. refundacji do ok. 1,98 mln PLN w 2020 roku refundacji. Natomiast z perspektywy pacjenta spowoduje wzrost wydatków od ok. 145 tys. PLN w 2015 r. do ok. 365 tys. PLN w 2020 r.

W ramach analizy wrażliwości przedstawionej przez wnioskodawcę wykazano, że największy wpływ na inkrementalne wydatki z budżetu płatnika publicznego ponoszonych przez NFZ nastąpi w przypadku przyjęcia 15% napływu pacjentów dotychczas nieleczonych, od 2,02 mln PLN w 2015 r. do 8,27 mln w 2020 r. W opinii Agencji wyniki przedstawione w tym wariantcie należy traktować jako wartość podstawową analizy wpływu na budżet.

Uwzględnienie pozostałych alternatywnych parametrów generowało oszczędności dla płatnika publicznego.

Jako ograniczenie analizy wpływu na budżet wnioskodawca wskazał niepewność oszacowań wielkości populacji docelowej, opartych na wynikach badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 5 ekspertów klinicznych oraz nieopublikowanych wynikach badania INSIGHT. Wnioskodawca zaznacza jednakże, iż takie podejście było uzasadnione w kontekście braku precyzyjnych danych dotyczących poszczególnych pacjentów leczonych substytucyjnie w warunkach polskich.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono 6 aktualnych rekomendacji dotyczących finansowania leku Suboxone w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów. 2 spośród odnalezionych rekomendacji zalecały finansowanie wnioskowanego leku, a 4 zalecały finansowanie lecz z ograniczeniami.

13. Uwarunkowania prawne

Niniejszy rozdział powstał na zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 2 lipca 2015 r. o znaku PLA.4600.255.2015.JOM na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581 z późn. zm.).

Wnioskodawca we wniosku refundacyjnym dotyczącym objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Suboxone wskazał jako kategorię dostępności refundacyjnej: „lek dostępny będzie w aptece na receptę”. Tym samym wnioskodawca wnosi, aby lek Suboxone był wydawany pacjentom w aptekach za okazaniem recepty.

Zarejestrowanym wskazaniem do stosowania leku Suboxone zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego jest: leczenie substytucyjne uzależnienia od narkotyków opioidowych, w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego. Przepisy dotyczące leczenia substytucyjnego zawarte są w art. 28 ustawy z dnia 29 lipca 2005 r. o przeciwdziałaniu narkomanii (Dz. U. z 2012 r., poz. 124 z późn. zm.) zwanej dalej „ustawą o przeciwdziałaniu narkomanii” oraz w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 1 marca 2013 r. w sprawie leczenia substytucyjnego (Dz. U. z 2013 r., poz. 368) zwanym dalej „rozporządzeniem w sprawie leczenia substytucyjnego”.

Zgodnie z art. 28 ust. 1 i 2 ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii *osoba uzależniona może być leczona przy zastosowaniu leczenia substytucyjnego. Leczenie substytucyjne może prowadzić podmiot leczniczy po uzyskaniu zezwolenia marszałka województwa właściwego ze względu na siedzibę tego podmiotu, wydanego po uzyskaniu pozytywnej opinii dyrektora Biura odnośnie do spełniania wymagań określonych w przepisach wydanych na podstawie ust. 7.*

Ponadto zezwolenie na leczenie substytucyjne może otrzymać podmiot leczniczy, który spełnia warunki określone w art. 28 ust. 4 ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii.

Według art. 28 ust. 7 ww. ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii *minister właściwy do spraw zdrowia określi, w drodze rozporządzenia, szczegółowy tryb postępowania przy leczeniu substytucyjnym, szczegółowe warunki, jakie powinien spełniać podmiot leczniczy prowadzący leczenie substytucyjne, oraz szczegółowy sposób gromadzenia, przechowywania i przekazywania informacji, o których mowa w ust. 6b (...).*

Zgodnie z § 2 rozporządzenia w sprawie leczenia substytucyjnego *leczenie substytucyjne prowadzi się w ramach programu leczenia substytucyjnego, poprzez stosowanie produktów leczniczych lub środków odurzających o działaniu agonistycznym na receptor opioidowy, zwanych dalej "środkami substytucyjnymi", w celu:*

- 1) poprawy stanu somatycznego i psychicznego oraz reintegracji społecznej pacjentów;
- 2) ograniczenia rozprzestrzeniania zakażeń, w tym w szczególności: HIV, HCV, HBV oraz gruźlicy.

Rozporządzenie w sprawie leczenia substytucyjnego przewiduje procedurę kwalifikacji pacjentów do programu leczenia substytucyjnego oraz możliwość wyłączenia pacjenta z programu w przypadku potwierdzenia przyjmowania przez niego innych niż stosowane w leczeniu środków odurzających, odmowy poddaniu się badaniu na zawartość środków odurzających w moczu, stosowania przemocy wobec pacjentów lub personelu oraz przekazywania środka substytucyjnego innym osobom.

Zgodnie z ogólną zasadą przyjętą w § 6 rozporządzenia w sprawie leczenia substytucyjnego *środek substytucyjny jest podawany pacjentowi w podmiocie leczniczym przez lekarza, pielęgniarkę lub wydawany przez farmaceutę w jednorazowych dawkach dziennych i przyjmowany przez pacjenta w ich obecności. Środek substytucyjny może być przyjmowany przez pacjenta poza podmiotem leczniczym jedynie w ściśle określonych przypadkach wymienionych w rozporządzeniu. W przypadku, gdy środek substytucyjny przyjmowany jest poza podmiotem leczniczym, nie zmienia to wymagania aby wydającym ten środek był podmiot leczniczy.*

Zgodnie z § 10 ust. 1 i 2 ww. rozporządzenia *środek substytucyjny przechowuje się w aptece szpitalnej albo w aptece ogólnodostępnej lub hurtowni farmaceutycznej, z którą podmiot leczniczy zawarł umowę dotyczącą przechowywania tego środka. Apteka ogólnodostępna lub apteka szpitalna wydaje środek substytucyjny zgodnie z receptą albo z zapotrzebowaniem podpisanym przez kierownika programu lub upoważnionego przez niego lekarza wykonującego zadania w programie, w indywidualnych dawkach dziennych umieszczonych w opakowaniach zaopatrzonych w etykiety lub w opakowaniach zbiorczych, osobie upoważnionej przez kierownika programu.*

Art. 4 ust.1 ustawy z dnia 15 kwietnia 2011 r. o działalności leczniczej (Dz. z 2015 , poz. 618 z późn. zm.) stanowi iż, *podmiotami leczniczymi są:*

- 1) *przedsiębiorcy w rozumieniu przepisów ustawy z dnia 2 lipca 2004 r. o swobodzie działalności gospodarczej (Dz. U. z 2015 r. poz. 584) we wszelkich formach przewidzianych dla wykonywania działalności gospodarczej, jeżeli ustawa nie stanowi inaczej,*
 - 2) *samodzielne publiczne zakłady opieki zdrowotnej,*
 - 3) *jednostki budżetowe, w tym państwowe jednostki budżetowe tworzone i nadzorowane przez Ministra Obrony Narodowej, ministra właściwego do spraw wewnętrznych, Ministra Sprawiedliwości lub Szefa Agencji Bezpieczeństwa Wewnętrznego, posiadające w strukturze organizacyjnej ambulatorium, ambulatorium z izbą chorych lub lekarza, o którym mowa w art. 55 ust. 2a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581),*
 - 4) *instytuty badawcze, o których mowa w art. 3 ustawy z dnia 30 kwietnia 2010 r. o instytutach badawczych (Dz. U. Nr 96, poz. 618, z późn. zm.),*
 - 5) *fundacje i stowarzyszenia, których celem statutowym jest wykonywanie zadań w zakresie ochrony zdrowia i których statut dopuszcza prowadzenie działalności leczniczej,*
 - 5a) *posiadające osobowość prawną jednostki organizacyjne stowarzyszeń, o których mowa w pkt 5,*
 - 6) *osoby prawne i jednostki organizacyjne działające na podstawie przepisów o stosunku Państwa do Kościoła Katolickiego w Rzeczypospolitej Polskiej, o stosunku Państwa do innych kościołów i związków wyznaniowych oraz o gwarancjach wolności sumienia i wyznania,*
 - 7) *jednostki wojskowe*
- w zakresie, w jakim wykonują działalność leczniczą.

Zgodnie z art. 86 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271 z późn. zm.) *apteka jest placówką ochrony zdrowia publicznego, w której osoby uprawnione świadczą w szczególności usługi farmaceutyczne [...].*

Biorąc powyższe przepisy pod uwagę środki substytucyjne muszą być wydawane przez podmioty lecznicze, które spełniają warunki określone w art. 28 ust. 4 ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii. Apteki nie są uprawnione do wydawania pacjentom środków substytucyjnych, gdyż nie są podmiotami leczniczymi. Tym samym lek Suboxone będący środkiem substytucyjnym nie może być wydawany bezpośrednio pacjentowi przez aptekę. Wskazana przez wnioskodawcę kategoria dostępności refundacyjnej „lek dostępny będzie w aptece na receptę” nie jest zdaniem Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji możliwa do realizacji.

14. Źródła

Piśmiennictwo

Adams 2013	Adams R. Health-related quality of life of patients on opiate replacement therapy. <i>Value in Health</i> 2013 16:7(A551-)
Ammas 2001	Amass L., Kamien J.B., Branstetter S.A. et al. A controlled comparison of the buprenorphine naloxone tablet and methadone for opioid maintenance treatment: Interim results. In L.S. Harris (Ed.), <i>Problems of drug dependence</i> . NIDA Research Monograph. 1999; No. 180. NIH Publication No. 00-4737 (pp. 161). Washington, DC: U.S. Government Printing Office.
APA 2006	Kleber H.D., Weiss R.D., Anton R.F. et al. Practice guideline for the treatment of patients with substance use disorders. Second edition. American Psychiatric Association (APA). 2006.
AWMSG 2008	All Wales Medicines Strategy Group Final Appraisal Report. Buprenorphine/naloxone (Suboxone®), czerwiec 2008
BAP 2012	AR Lingford-Hughes, S Welch i in. BAP updated guidelines: evidence-based guidelines for the pharmacological management of substance abuse, harmful use, addiction and comorbidity: recommendations from BAP. <i>J Psychopharmacol</i> . 2012 Jul;26(7):899-952
Barnett 2009	Barnett PG. Comparison of costs and utilization among buprenorphine and methadone patients. <i>Addiction</i> . 2009 Jun;104(6):982-92.
Baser 2011	Sipkoff M. Opioid dependence affects society on many levels. <i>Manag Care</i> . 2009;1(1):4-10
Bell 2007	Bell J., Shanahan M., Mutch C. et al. A randomized trial of effectiveness and cost-effectiveness of observed versus unobserved administration of buprenorphine-naloxone for heroin dependence. <i>Addiction</i> . 2007; 102(12): 1899-1907.
CADTH 2008	CEDAC Final Recommendation and Reasons for Recommendation. Buprenorphine/Naloxone (Suboxone – Shering-Plough Canada Inc.). Common Drug Review, wrzesień 2008.
CADTH 2013	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 Źródło: http://www.cadth.ca/media/pdf/htis/dec-2013/RC0495_Suboxone%20for%20opioid%20dependence_Final.pdf (dostęp: 3.07.2015 r.)
CAMH 2012	Buprenorphine/Naloxone for Opioid Dependence: Clinical Practice Guideline, Centre for Addiction and Mental Health. Źródło: http://knowledgex.camh.net/primary_care/guidelines_materials/Documents/buprenorphine_naloxone_gdlns2012.pdf (dostęp 3.07.2015 r.)
Carpentier 2009	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. <i>Am J Addict</i> . 2009 Nov-Dec;18(6):470-80.
Chen 2013	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. <i>Neuropsychiatr Dis Treat</i> . 2013;9:41-8.
CSAT 2012	Medication-Assisted Treatment For Opioid Addiction in Opioid Treatment Programs. A Treatment Improvement Protocol 43
Curcio 2010	Curcio F., Franco T., Topa M. et al. Buprenorphine/naloxone versus methadone in opioid dependence: a longitudinal survey. <i>Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci</i> . 2011; 15(8): 871-874.
Degenhardt 2009	Degenhardt L., Larance B.K., Bell J.R. et al. Injection of medications used in opioid substitution treatment in Australia after the introduction of a mixed partial agonist-antagonist formulation. <i>MJA</i> . 2009; 191(3): 161-165.
Department of Health 2007	Drug misuse and dependence. UK guidelines on clinical management, Department of Health 2007.
Dijkgraaf 2005	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. <i>BMJ</i> . 2005 Jun 4;330(7503):1297.
Doran 2005	Doran C M. Buprenorphine, buprenorphine/naloxone and methadone maintenance: a cost-effectiveness analysis. <i>Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research</i> 2005; 5(5): 583-591
Fareed 2010	Fareed A., Vayalapalli S., Casarella J. et al. Heroin anticraving medications: A systematic review. <i>Am. J. Drug Alcohol Abuse</i> . 2010; 36(6): 332-341.
Fiellin 2006	Fiellin D.A., Pantalon M.V., Chawarski M.C. et al. Counseling plus buprenorphine-naloxone maintenance therapy for opioid dependence. <i>N. Engl. J. Med</i> . 2006; 355(4): 365-374.
Fischer 2012	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. <i>Heroin Addict Relat Clin Probl</i> 2012

Fudala 2003	Fudala P.J., Bridge T.P., Herbert S. et al. Office-based treatment of opiate addiction with a sublingual-tablet formulation of buprenorphine and naloxone. <i>N. Engl. J. Med.</i> 2003; 349(10): 949-958.
Geitona 2012	Mary Geitona, Vilemine Carayanni and Pythagoras Petratos. Economic evaluation of opioid substitution treatment in Greece. <i>Heroin Addict Relat Clin Probl</i> 2012; 14(3): 77-88
Government of Australia 2014	National Guidelines for Medication-Assisted Treatment of Opioid Dependence. Government of Australia Źródło: http://www.nationaldrugstrategy.gov.au/internet/drugstrategy/Publishing.nsf/content/AD14DA97D8EE00E8CA257CD1001E0E5D/\$File/National_Guidelines_2014.pdf (dostęp 3.07.2015 r.)
Gunderson 2010	Gunderson E.W., Wang X.Q., Fiellin D.A. i wsp. Unobserved versus observed office buprenorphine/naloxone induction: a pilot randomized clinical trial. <i>Addict. Behav.</i> 2010; 35(5): 537-540.
HAS 2008	Buprenorphine hydrochloride with naloxone hydrochloride, sublingual tablets, 2 mg (base) - 500 micrograms and 8 mg (base) – 2 mg, Suboxone, SUBOXONE 8 mg/2 mg, sublingual tablets, pack of 7 (CIP 377 615-5) and pack of 28 (CIP 377 616-1). 16 kwietnia 2008
INSIGHT 2012	INSIGHT Poland - International Survey Informing Greater Insights in Opioid Dependence Treatment. Prepared for Reckitt Benckiser by PISL Research. August - October 2012
Kakko 2007	Kakko J., Gronbladh L., Svanborg K.D. et al. A stepped care strategy using buprenorphine and methadone versus conventional methadone maintenance in heroin dependence: A randomized controlled trial. <i>Am. J. Psychiat.</i> 2007; 164(5): 797-803.
Kamien 2008	Kamien J.B., Branstetter S.A., Amass L. et al. Buprenorphine-naloxone versus methadone maintenance therapy: A randomised double-blind trial with opioid-dependent patients. <i>Heroin. Addict. Relat. Clin. Probl.</i> 2008; 10(4): 5-18.
Kharitonova 2014	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. <i>Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology</i> 2014 21:1 (e135)
Khemiri 2014a	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. <i>Value in Health</i> 2014 17:7 (A463-A464).
Khemiri 2014b	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. <i>Postgrad Med.</i> 2014 Sep;126(5):113-20.
Magura 2009	Magura S., Lee J.D., Hershberger J. et al. Buprenorphine and methadone maintenance in jail and post-release: A randomized clinical trial. <i>Drug Alcohol Depend.</i> 2009; 99: 222-230.
Martínez-Raga 2012	Martínez-Raga J., Gonzalez-Saiz F., Oñate J., Oyagüez I., Sabater E., Casado M.A. Budgetary impact analysis of buprenorphine - naloxone combination (suboxone®) in Spain. <i>Health Economics Review</i> 2012 2:1 (1-9)
Mathers 2013	Mathers BM, Degenhardt L, Bucello C, Lemon J, Wiessing L, Hickman M. Mortality among people who inject drugs: a systematic review and meta-analysis. <i>Bull World Health Organ</i> 2013;91:102–123.
McKeganey 2013	McKeganey N., Russell C., Cockayne L. Medically assisted recovery from opiate dependence within the context of the UK drug strategy: Methadone and Suboxone (buprenorphine–naloxone) patients compared. <i>J. Subst. Abuse Treat.</i> 2013; 44(1): 97-102.
Ministry of Health 2014	Ministry of Health. 2014. <i>New Zealand Practice Guidelines for Opioid Substitution Treatment</i> . Wellington: Ministry of Health.
Montesano 2013	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. <i>Heroin Addiction and Related Clinical Problems</i> 2013; 15(1): 45-52
National Centre for Pharmacoeconomics 2007	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, listopad 2007 Źródło: http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2007/12/Suboxone-summary.pdf (dostęp: 3.07.2015 r.)
NBH 2008	Guidance No.42 on medical treatment of drug abusers in substitution treatment for opioid dependence. National Board of Health, Denmark. 1 July 2008.
NCPE 2014	Cost Effectiveness of Buprenorphine hydrochloride/ naloxone hydrochloride dihydrate (Suboxone®) for opioid dependence. National Centre for Pharmacoeconomics, maj 2014 Źródło: http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2014/05/Suboxone-Summary-2014.pdf (dostęp 3.07.2015 r.)
NCT00605033	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00605033 (dostęp 3.07.2015 r.)
Neumann 2013	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. <i>J. Addict. Dis.</i> 2013; 32(1): 68-78.
Orman 2009	Orman J.S., Keating G.M. Buprenorphine/naloxone: a review of its use in the treatment of opioid dependence. <i>Drugs.</i> 2009; 69(5): 577-607.
Oviedo-Joekes 2010	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. <i>Drug Alcohol Depend.</i> 2010 Sep 1;111(1-2):50-7.
PBAC 2005	Public Summary Document. Buprenorphine hydrochloride with naloxone hydrochloride, sublingual tablets, 2 mg (base) - 500 micrograms and 8 mg (base) – 2 mg, Suboxone, listopad 2005.

PTAC 2008	PTAC meeting held 21 & 22 February 2008 (minutes for web publishing). Źródło: http://www.pharmac.govt.nz/2008/02/01/PTAC%20minute%20-%20February%202008.pdf (dostęp 3.07.2015 r.)
Radomska 2001	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
Raport CSAT	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, wrzesień 2008.
RCGP 2011	Ford C, Halliday K i in. Guidance for the use of substitute prescribing in the treatment of opioid dependence in primary care. 1st Edition, Feb 2011
Rosenheck 2001	Rosenheck R, Kosten T. Buprenorphine for opiate addiction: potential economic impact. Drug Alcohol Depend. 2001 Aug 1;63(3):253-62.
Rozporządzenie MZ z dn. 1 marca 2013 r.	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 1 marca 2013 r. w sprawie leczenia substytucyjnego (Dz. U. z 2013 r. poz. 368)
Russell 2014	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).
Saxon 2012	Saxon A.J., Ling W., Hillhouse M. et al. Buprenorphine/Naloxone and methadone effects on laboratory indices of liver health: A randomized trial. Drug Alcohol Depend. 2013; 128(1-2): 71-73.
Schackman 2012	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.
SMC 2007	Buprenorphine/naloxone 2mg/0.5mg, 8/2mg sublingual tablet (Suboxone). 355/07. Scottish Medicines Consortium, 9 lutego 2007 Źródło: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/buprenorphine_naloxone_sublingual_tablet_Suboxone_355-07_.pdf (dostęp: 3.07.2015 r.)
Soyka 2011	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.
SSAM 2012	Swiss Society of Addiction Medicine. Recommendations médicales pour les traitements basés sur la substitution (TBS) de la dépendance aux opioïdes – 2012.
Taylor 2011	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.
Thomas 2014	Thomas C.P., Fullerton C.A., Kim M. et al. Medication-assisted treatment with buprenorphine: Assessing the evidence. Psychiatr. Serv. 2014; 65(2): 158-170.
Tran 2013	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.
WHO 2009	Guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence. World Health Organization (WHO); 2009.
Wittchen 2008	Wittchen HU, Apelt SM i in. 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.
WSFBP 2011	i. Soyka M. i in. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of substance use and related disorders. Part 2: Opioid dependence. World J Biol Psychiatry. 2011 Apr;12(3):160-87.

16. Załączniki

Zal. 3. [redacted] *Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) stosowany 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, Analiza problemu decyzyjnego, Kraków, maj 2015;*

Zal. 4. [redacted] *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 oraz metadonu, Przegląd systematyczny badań, Kraków, wrzesień 2014 (aktualizacja maj 2015 rok);*

Zal. 5. [REDAKTOWANE] 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, Analiza ekonomiczna, Kraków, wrzesień 2014 (aktualizacja przeprowadzona w maju/czerwcu 2015 roku);

Zal. 6. [REDAKTOWANE], Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorcy decyzji o rozszerzeniu dostępu do stosowania produktu leczniczego Suboxone® (buprenorfina i nalokson) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od narkotyków opioidowych w warunkach polskich, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Kraków, wrzesień 2014 (aktualizacja przeprowadzona w maju/czerwcu 2015 roku);

Zal. 7. Przyczyny wykluczenia badań klinicznych

Tabela 46. Opracowania wtórne

Badania wtórne	
Badanie	Powód nieuwzględnienia badania w analizie
Mattick et al. 2014	Badanie nie uwzględnia wnioskowanej technologii (uwzględnia jedynie monoterapię buprenorfiną).
Mauger et al. 2014	Przegląd ma charakter wytycznych klinicznych i nie zawiera dodatkowych informacji dotyczących skuteczności lub bezpieczeństwa buprenorfiny z naloksonem. Ponadto w jedynym uwzględnionym w nim badaniu dotyczącym wnioskowanego leku, stosowano go w dawkach większych niż dopuszczalne zgodnie z wnioskiem.
Minozzi et al. 2009, Minozzi et al. 2014 (aktualizacja):	Określona w badaniu populacja (zakres wieku 13-18 lat) jest niezgodna z wnioskowaną.
Rahimi-Movaghar et al. 2013	Badanie nie uwzględnia wnioskowanej technologii (dotyczy monoterapii buprenorfiną).
Soyka 2013	Badanie dotyczy technologii innej niż wnioskowana (Suboxone w postaci filmu).
Soyka 2013	W przeglądzie nie uwzględniono badań dotyczących wnioskowanej technologii.
Perry et al. 2013	Nie dotyczy wnioskowanej technologii. Produkt łączony buprenorfiny i naloksonu nie był oceniany, zaś jedyne badanie uwzględnione w przeglądzie, w którym zastosowano produkt łączony, dopuszczało dawki większe niż dozwolone we wniosku.
Amato et al. 2008, Amato et al. 2013 (aktualizacja)	Brak porównań z wybranymi przez wnioskodawcę komparatorami. Celem przeglądu było porównanie połączenia leczenia farmakologicznego (z zastosowaniem różnych leków) wraz z interwencją psychospołeczną z samym leczeniem farmakologicznym.
Ducharme et al. 2012	Publikacja nie spełnia kryteriów przeglądu systematycznego (m.in. brak zdefiniowanego problemu badawczego, kryteriów włączenia i wykluczenia).
Bonhome et al. 2012	Publikacja nie spełnia kryteriów przeglądu systematycznego (między innymi brak określonego pytania klinicznego, kryteriów włączenia i wykluczenia).
Soyka et al. 2011	Publikacja została opisana w przeglądzie wytycznych praktyki klinicznej, w związku z czym odstąpiono od przedstawiania jej w zestawieniu opracowań wtórnych.
Wong et al. 2011	Badanie nie uwzględnia wnioskowanej technologii (dotyczy monoterapii buprenorfiną).
Maremmani et al. 2010	Publikacja nie spełnia kryteriów przeglądu systematycznego (między innymi brak adekwatnie opisanej strategii wyszukania, problemu badawczego, kryteriów włączenia i wykluczenia).
Gunderson et al. 2008	Problem badawczy przeglądu jest analizy niezgodny z zakresem (publikacja porównuje różne modele organizacyjne terapii substytucyjnej).
Boothby et al. 2007	Publikacja nie spełnia kryteriów przeglądu systematycznego (między innymi brak określonego problemu badawczego, kryteriów włączenia i wykluczenia).
Connock 2007	Badanie nie uwzględnia wnioskowanej technologii (uwzględnia jedynie monoterapię buprenorfiną).
Sung et al. 2006	Publikacja nie ocenia wnioskowanej technologii (do oceny efektywności klinicznej włączono jedynie badania dotyczące monoterapii buprenorfiną) i nie jest przeglądem systematycznym.

Leczenie substytucyjne uzależnienia od narkotyków opioidowych

Fiellin et al. 2004	Publ kacja nie uwzględnia badań dotyczących wnioskowanej technologii i nie jest przeglądem systematycznym (ang. <i>consensus conference statement</i>).
Raisch et al. 2002	Uwzględnione w przeglądzie badania nie dotyczą wnioskowanej technologii (dożylna droga podania).
Boatwright 2002	Temat publ kacji jest niezgodny z zakresem analizy (brak oceny skuteczności lub bezpieczeństwa wnioskowanej technologii), ponadto nie jest ona przeglądem systematycznym. Publikacja dotyczy wpływu dopuszczenia do obrotu buprenorfiny i produktu łączonego buprenorfiny z naloksonem na farmaceutów.
AWMSG 2008 ; CADTH 2008	Publ kację przedstawiono w zestawieniu rekomendacji refundacyjnych.
FDA 2002; EMA 2006	Nie jest to raport HTA.
CADTH 2014	Analizę przeprowadzono z niewłaściwym komparatorem (BUP/NAL w postaci filmu).

Tabela 47. Badania pierwotne

Referencje [referencje podane w AKL wnioskodawcy]	Przyczyny wykluczenia	Komentarz
Badania randomizowane		
POATS [19] – [30]	Schemat badania	Schemat badania nie spełnia kryteriów włączenia do analizy głównej, tj.: badanie miało na celu przedstawienie 2 różnych modeli leczenia: terapii w ramach ośrodka podstawowej opieki zdrowotnej (krótkie, cotygodniowe wizyty u lekarza) vs terapii w ramach programu leczenia uzależnienia (dodatkowe terapie). Grupa badana: BUP/NAL (standardowe leczenie + poradnictwo dotyczące uzależnienia), Grupa kontrolna: buprenorfina/nalokson + (standardowe leczenie).
Amass 2011 [31] – [32]	Cel badania i krótki czas trwania fazy indukcji w trakcie której przyjmowano BUP/NAL a grupa kontrolna BUP.	Celem badania było porównanie dwóch strategii indukcji leczenia uzależnienia od opioidów: bezpośredniej za pomocą połączenia buprenorfiny z naloksonem lub pośredniej za pomocą buprenorfiny. Czas trwania indukcji to 2 dni, następnie grupa kontrolna otrzymująca BUP, przechodziła na produkt łączony BUP/NAL. Leki wydawano w ośrodku.
Woody 2001 [41] – [49]	Schemat badania/cel badania	Celem badania było porównanie skuteczności klinicznej leczenia za pomocą połączenia buprenorfiny z naloksonem (z możliwością zwiększania dawki) w porównaniu do detoksyfikacji w ramach programu leczenia uzależnienia u osób młodych w wieku 14-21 lat (różne dawki leków w obu grupach). Uczestnicy otrzymywali 5 razy w tygodniu lek w ośrodku, przez pozostałe dni przyjmowali w domu.
Amass 2000 [55] – [57]	Schemat badania, krótki czas obserwacji, liczebność populacji	Każdy uczestnik badania stosował lek w każdym z analizowanych schematów dawkowania w losowej kolejności. Czas trwania badania wyniósł 11 tygodni: 2 tygodnie fazy wstępnej (pacjenci otrzymywali 2 tabletki: BUP/NAL i PLC) i po 3 tygodnie każdy z testowanych schematów dawkowania tj. W grupie I uczestnicy badania otrzymywali lek codziennie w ośrodku, w grupie II uczestnikom podawano lek co drugi dzień na przemian z placebo, w grupie III uczestnicy otrzymywali podwójną dawkę leku co drugi dzień na przemian z placebo. Każda z grup liczyła po 14 uczestników.
Bickel 2008 [59] – [60]	Schemat badania/cel badania	Uczestników badania zrandomizowano do 3 grup: w grupie I zastosowano standardowe leczenie (standardowe poradnictwo, stosowane w ośrodkach leczenia uzależnienia za pomocą metadonu), w grupie II prowadzono sesje terapeutyczne oparte na podejściu społecznego wzmocnienia za pomocą interaktywnego programu komputerowego, a w grupie III prowadzono sesje terapeutyczne oparte na podejściu społecznego wzmocnienia przez terapeutę
Ling 2009 [61] – [66]	Schemat badania/cel badania	Określenie wpływu krótkotrwałego lub długotrwałego zmniejszenia dawki połączenia BUP/NAL po okresie stabilizacji leczenia na wyniki uczestników badania uzależnionych od opioidów
Miotto 2012 [67] – [68]	Schemat badania/cel badania	Porównanie skuteczności klinicznej połączenia BUP/NAL stosowanego w leczeniu uzależnienia od opiatów w różnych warunkach terapii (w gr. I leczona w ramach standardowego programu leczenia uzależnienia od opioidów z uwzględnieniem indywidualnego poradnictwa, gr. II – w ramach programu terapii grupowej opartej na terapii poznawczo-behawioralnej, gr. III – w

Referencje [referencje podane w AKL wnioskodawcy]	Przyczyny wykluczenia	Komentarz
		ramach prywatnej kliniki zajmującej się terapią uzależnień.)
Blondell [69] – [71]	Schemat badania/cel badania	Celem badania było porównanie skuteczności klinicznej połączenia BUP/NAL stosowanej w stałej dawce w ramach leczenia podtrzymującego lub w stopniowo zmniejszanej dawce, prowadzącej do zaprzestania stosowania opioidów, w populacji osób leczonych opioidami z powodu przewlekłego bólu (niezwiązanego z nowotworem) i uzależnionych od nich.
Lucas [72] – [74]	Schemat badania/cel badania	Oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania połączenia BUP/NAL w ramach krótkotrwałej lub długotrwałej terapii łącznie z behawioralnymi sesjami terapeutycznymi (18 dni vs 52 tyg.)
Fiellin 2013 [75] – [76]	Schemat badania/cel badania	Oceniano wpływ terapii behawioralno-poznawczą skuteczność leczenia technologią wnioskowaną wśród pacjentów uzależnionych od opioidów względem samej terapii lekowej.
Edelman [77] – [78]	Schemat badania/cel badania	Oceniano wpływ poradnictwa w zakresie leczenia uzależnienia od opioidów oraz redukcji ryzykownych zachowań (forma standardowa vs rozszerzona) na skuteczność leczenia technologią wnioskowaną wśród pacjentów uzależnionych od opioidów.
Mitchel 2013 [79]	Schemat badania/cel badania	Oceniano wpływ poradnictwa w zakresie leczenia uzależnienia od opioidów oraz redukcji ryzykownych zachowań (forma standardowa vs rozszerzona) na skuteczność leczenia technologią wnioskowaną wśród pacjentów uzależnionych od opioidów. Populacja Afroamerykanów.
Nielsen 2012 [80] – [81]	Schemat badania/cel badania	Celem badania było porównanie skuteczności klinicznej produktu łączonego buprenorfina/nalokson stosowanego w połączeniu z różnymi opcjami terapii psychospołecznej w zakresie leczenia uzależnienia od opioidów.
Lucas 2010 [82] – [83]	Schemat badania/cel badania	Grupę badaną stanowili pacjenci leczeni połączeniem BUP/NAL w ramach leczenia w ośrodku podstawowej opieki zdrowotnej oraz grupą kontrolną leczoną połączeniem BUP/NAL w ramach intensywnego zindywidualizowanego programu leczenia uzależnienia, tj. dostosowanie programu leczenia uzależnienia od opioidów w zależności: od położenia ośrodka, wymagań związanych z ubezpieczeniem, dostępności leczenia, preferencji uczestnika. Brak danych dotyczących dawkowania połączenia BUP/NAL w grupie kontrolnej.
Sullivan 2006 [84]	Schemat badania/cel badania	Celem badania była ocena skuteczności klinicznej stosowania połączenia BUP/NAL łącznie z terapią psychospołeczną w populacji osób zakażonych wirusem HIV w leczeniu podtrzymującym w terapii uzależnienia od opioidów w ośrodku podstawowej opieki (w grupie kontrolnej uczestnicy brali udział w spotkaniach z lekarzem, a w grupie badanej brali udział w spotkaniach z lekarzem oraz w dodatkowych sesjach terapeutycznych).
Tetrault 2012 [85] – [86]	Schemat badania/cel badania	Celem badania była ocena skuteczności klinicznej stosowania połączenia BUP/NAL (standardowe leczenie + poradnictwo vs standardowe leczenie) w populacji osób zakażonych wirusem HIV.
Rosado [91]-[92]	Liczebność populacji	Każda z porównywanych grup liczyła zaledwie 7 pacjentów.
Badania o niższej wiarygodności		
Rapeli 2007 [87]; Rapeli 2009 [88]	Rodzaj badania	Badania nierandomizowane.
Mintzer 2004 [89] – [90]	Rodzaj badania	Badania nierandomizowane.
Law 2002 [94]	Niewłaściwy komparator	Komparator stanowiło połączenie metadonu z lofeksydyną
Brown 2013 [95]-[96]	Niewłaściwe porównanie	Porównywano stosowanie wnioskowanej technologii lub metadonu w ramach ośrodka specjalistycznego lub ośrodka podstawowej opieki zdrowotnej, przy czym podano wspólne wyniki dla buprenorfiny z naloksonem i metadonu.
Rosenthal 2013 [97]-[98]	Niewłaściwe komparatory	Komparatory stanowiły buprenorfina w formie implantu lub placebo w formie implantu.
Lintzeris 2013 [99]	Niewłaściwe porównanie	Porównywano dwie postaci buprenorfiny z naloksonem: tabletkę podjęzykową i film.
Lee 2012 [101]	Niewłaściwe porównanie	Porównywano leczenie pacjentów buprenorfiną z naloksonem w specjalistycznych ośrodkach i w placówkach podstawowej opieki zdrowotnej.
Bazazi 2011 [102]	Schemat badania/cel badania	Badanie dotyczyło populacji używającej wnioskowanej technologii w kontekście pozamedycznym.
Caldiero 2006 [104]	Schemat badania/cel badania	W badaniu porównywano terapię podtrzymującą z detoksyfikacją z użyciem buprenorfiny z naloksonem.
Larance 2011 [106]	Schemat badania/cel	Publikacja stanowi dodatkową analizę danych z badania

Leczenie substytucyjne uzależnienia od narkotyków opioidowych

Referencje [referencje podane w AKL wnioskodawcy]	Przyczyny wykluczenia	Komentarz
	badania	postmarketingowego Degenhardt 2009 dotyczącą punktów końcowych nieuwzględnionych w analizie.
Lavonas 2013 [108]	Niezgodność z kryteriami włączenia	Badanie dotyczyło przypadkowego spożycia buprenorfiny lub buprenorfiny z naloksonem przez dzieci.
Lee 2009 [109]; Mintzer 2007 [110]; Tacke 2007 [111]; Uosukainen 2013 [112]-[113]; Baker 2006 [114]; D'Amore 2012 [115]; Springer 2010 [116]; Apelt 2013 [130]; Bell 2004 [132]; Daulouède 2010 [133]; Daulouède 2009 [134]; NCT00725608 2014 [136]; Magnelli 2010 [137]; Stimolo 2010 [138]; Montesano 2010 [140]	Rodzaj badania	Badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej (opisowe).
Weiss 2011 [117], Chaudhry 2011 [118], Fiellin 2011 [119], Altice 2011 [120], Sullivan 2011 [121], Egan 2011 [122], Vergara-Rodriguez 2011 [123], Weiss 2011 [124], Finkelstein 2011 [125], Korthuis 2011 [126], Cheever 2011 [127], Friedland 2011 [128]; Amato 2010 [139]; Sullivan 2009 [142], Cunningham 2008 [143], Zah 2011 [144], Zah 2011 [145], Neumann 2013 [146], Tanner 2011 [147], Simojoki 2008 [148].		
Bruce 2007 [149], DeMaria 2008 [150], Martin 2011 [151], Ritvo 2007 [152], Varma 2011 [153], Isenberg 2008 [154], Welsh 2008 [155], Schwarz 2007 [156], Kim 2012 [157], Suzuki 2012 [158], Westermeyer 2012 [159], Yokell 2012 [160], Edwards 2014 [161], McCormick 2013 [162].	Rodzaj badania	Opis przypadku.
Gibson 2008 [243], Giacomuzzi 2003 [244], Giacomuzzi 2005 [245], Pinto 2010 [246], Pinto 2008 [247]-[248], Gerra 2004 [249], Vigezzi 2006 [250], Maremmani 2007 [251], Wittchen 2005 [252], Soyka 2011 [253], Wittchen 2008 [254], Soyka 2006 [255], Soyka 2011 [256], Apelt 2014 [257], Moratti 2010 [258], Pirnay 2004 [259], Gibson 2007 [260], Bell 2009 [261], Auriacombe 2001 [262], Soyka 2006 [263], Degenhardt 2009 [264], Degenhardt (prezentacja) [265], Burns 2009 [266], Bell 2006 [267], Bell 2009 [268], Clark 2011 [269], Barnett 2009 [270], Serpelloni 2013 [271].	Interwencja	Oceniano buprenorfinę w monoterapii.