



## Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Zubsolv (buprenorfina, nalokson) we wskazaniu:

**Leczenie substytucyjne uzależnienia od narkotyków opioidowych w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego. Przeznaczone dla osób dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 15 lat wyrażających zgodę na leczenie uzależnienia.**

Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego

Data ukończenia: 26.08.2021

---

## 1 Spis treści

<b>1</b>	<b>Spis treści .....</b>	<b>2</b>
<b>2</b>	<b>WYKAZ WYBRANYCH SKRÓTÓW.....</b>	<b>3</b>
<b>3</b>	<b>KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE .....</b>	<b>4</b>
3.1	Przedmiot analizy .....	4
3.2	Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej .....	4
3.3	Ocena wielkości populacji docelowej .....	4
3.4	Ocena siły interwencji.....	4
3.5	Ocena jakości dowodów naukowych .....	4
3.6	Ocena niepewności wnioskowania .....	4
3.7	Podsumowanie .....	5
<b>4</b>	<b>PRZEDMIOT ANALIZY .....</b>	<b>6</b>
4.1	Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego.....	6
4.2	Dodatkowe informacje.....	7
<b>5</b>	<b>OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ .....</b>	<b>7</b>
5.1	Opis stanu klinicznego .....	7
5.2	Obciążenie chorobą na podstawie GBD .....	7
5.3	Technologie alternatywne .....	9
4.3.1.	Technologie alternatywne wg EMA.....	9
4.3.2.	Przegląd wytycznych praktyki klinicznej .....	9
4.3.3.	Miejsce ocenianej technologii klinicznej w procesie leczenia. ....	10
4.3.4.	Opcje terapeutyczne finansowane w Polsce .....	10
<b>6.</b>	<b>OCENA POPULACJI DOCELOWEJ .....</b>	<b>11</b>
<b>7.</b>	<b>OCENA JAKOŚCI DOWODÓW NAUKOWYCH.....</b>	<b>11</b>
6.1.	Ocena jakości badań włączonych do analizy.....	11
6.2.	Podsumowanie oceny jakości dowodów naukowych.....	12
<b>7.</b>	<b>OCENA SIŁY INTERWENCJI.....</b>	<b>12</b>
<b>8.</b>	<b>SZACOWANIE LYG.....</b>	<b>15</b>
<b>9.</b>	<b>ZAGRANICZNE REKOMENDACJE REFUNDACYJNE .....</b>	<b>15</b>
<b>10.</b>	<b>OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA .....</b>	<b>16</b>
<b>11.</b>	<b>DODATKOWE INFORMACJE.....</b>	<b>16</b>
<b>12.</b>	<b>PIŚMIENNICTWO .....</b>	<b>16</b>

## 2 WYKAZ WYBRANYCH SKRÓTÓW

<b>AE</b>	Zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i> )
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ATC</b>	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
<b>BIP</b>	Biuletyn Informacji Publicznej
<b>BSC</b>	Najlepsza opieka podtrzymująca (ang. <i>Best Supportive Care</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
<b>DALY</b>	Lata życia skorygowane niesprawnością (ang. <i>Disability Adjusted Life-Years</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EPAR</b>	Raport EMA (ang. <i>European Public Assessment Report</i> )
<b>EUR</b>	Euro – nazwa waluty wprowadzonej w większości państw Unii Europejskiej
<b>GBD</b>	<i>Global Burden of Disease</i>
<b>HRQoL</b>	Jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>Health-Related Quality of Life</i> )
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, <i>ICD-10-CM International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> , wykorzystywana przez NFZ
<b>IHME</b>	ang. <i>Institute for Health Metrics and Evaluation</i>
<b>ITT</b>	Analiza zgodna z intencją leczenia (ang. <i>Intention To Treat Analysis</i> )
<b>Komparator</b>	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142)
<b>LZ</b>	Lecznictwo zamknięte
<b>LYG</b>	Zyskane lata życia (ang. <i>life years gained</i> )
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NICE</b>	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
<b>OS</b>	Przeżycie całkowite (ang. <i>Overall Survival</i> )
<b>PFS</b>	Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>Progression-Free Survival</i> )
<b>QALY</b>	Lata życia skorygowane jakością (ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i> )
<b>QALYG</b>	Dodatkowe lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality-Adjusted Life Years Gained</i> )
<b>RCT</b>	Badanie z randomizacją (ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> )
<b>RDTL</b>	Ratunkowy Dostęp do Technologii Lekowych
<b>RoB 2.0</b>	Cochrane Risk of Bias Tool 2.0
<b>RMST</b>	ang. <i>restricted mean survival time</i>
<b>RMTL</b>	ograniczony średni czas utracony
<b>Rpz</b>	Kategoria dostępności produktu leczniczego: wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.
<b>YLL</b>	Utracone lata życia (ang. <i>Years of Life Lost</i> )

---

## 3 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

### 3.1 Przedmiot analizy

Zubsolv (buprenorfina, nalokson) we wskazaniu: Leczenie substytucyjne uzależnienia od narkotyków opioidowych w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego. Przeznaczone dla osób dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 15 lat wyrażających zgodę na leczenie uzależnienia.

### 3.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Produkt leczniczy Zubsolv przeznaczony do leczenia substytucyjnego osób uzależnionych od opioidów nie jest aktualnie finansowany na podstawie Obwieszczenia MZ. Aktualnie leczenie uzależnień od opioidów przeprowadzane jest w ramach programu leczenia substytucyjnego NFZ na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień

### 3.3 Ocena wielkości populacji docelowej

Wielkość populacji docelowej oszacowano na 101 067 (25 267-202 134) osób. Oszacowana populacja obejmuje wielkość populacji wg rozpowszechnienia uzależnienia i nie uwzględnia odniesienia do odsetka chorych, którzy podejmą leczenie uzależnienia, jest zatem przeszacowana.

### 3.4 Ocena siły interwencji

1. Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania buprenorfiny z naloksonem pochodzą głównie z badania klinicznego obejmującego 4-tygodniowe randomizowane, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby porównanie buprenorfiny z naloksonem, buprenorfiny i placebo. Odsetek próbek moczu pobieranych trzy razy w tygodniu, w których nie stwierdzono obecności opioidów innych niż stosowane w badaniu był statystycznie większy zarówno w grupie buprenorfiny z naloksonem względem placebo ( $p < 0,0001$ ), jak i buprenorfiny względem placebo ( $p < 0,0001$ ). Zaobserwowano również i.s. lepsze wyniki w zakresie Opiate Craving Score.

2. Randomizowane badanie, w którym pacjenci przez pierwsze 2 dni przyjmowali Zubsolv lub burprenofinę, po którym następował okres open-label, w którym wszyscy pacjenci przyjmowali Zubsolv, wykazało podobne wyniki w zakresie utrzymania leczenia oraz objawów odstawienia opiatów ocenianych w trzech skalach.

3. Randomizowane badanie oceniające porównanie produktu Zubsolv oraz wprowadzonego wcześniej, referencyjnego leku Suboxone, wykazało zbliżone działanie obu produktów w zakresie utrzymania leczenia w 3. oraz 15. dniu przez pacjentów, a także wyników w zakresie skal związanych z zespołem odstawienia opioidów.

### 3.5 Ocena jakości dowodów naukowych

Wiarygodność i ocena badań rejestracyjnych CR96/013 (RCT), OX219-006 (RCT), OX219-007 (RCT) za pomocą RoB2 nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak dostępnych odpowiednich materiałów opisujących metodykę badań, w tym protokołów badań klinicznych.

Wszystkie wymienione badania były badaniami randomizowanymi, podwójnie zaślepionymi.

### 3.6 Ocena niepewności wnioskowania

Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania buprenorfiny z naloksonem pochodzą głównie z badania klinicznego obejmującego 4-tygodniowe randomizowane, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby porównanie buprenorfiny z naloksonem, buprenorfiny i placebo. Odsetek próbek moczu pobieranych trzy razy w tygodniu, w których nie stwierdzono obecności opioidów innych niż stosowane w badaniu był statystycznie większy zarówno w grupie buprenorfiny z naloksonem względem placebo, jak i buprenorfiny względem placebo. Dwa randomizowane badania o hipotezie non-inferiority porównujące Zubsolv z burprenofiną lub Zubsolv z Suboxone/burprenofiną wykazały podobną skuteczność wszystkich preparatów w zakresie utrzymania leczenia. Jako główne ograniczenie niepewności wnioskowania wskazać należy krótki okres trwania badań (około 3-4 tygodnie), co ma duże znaczenie w leczeniu uzależnień.

---

### 3.7 Podsumowanie

Lek Zubsoolv został dopuszczony do obrotu dnia 10.11.2017 r. i nie jest finansowany w Polsce na podstawie Obwieszczenia MZ. Nie spełnia kryteriów selekcji TLI, nie był oceniany przez AOTMiT. W ramach dostępnych badań dotyczących skuteczności leku oceniano odsetek próbek moczu, w których nie wykryto opiatów, uczestnictwo w leczeniu oraz wyniki w skalach związanych z uzależnieniem od opioidów, które przemawiają na korzyść buprenorfiny z naloksonem w porównaniu do placebo.

Badanie CR96/013 (wyniki przedstawione dla leku referencyjnego - Suboxone), 4-tygodniowe, randomizowane badanie porównujące skuteczność leczenia uzależnień od opiatów w populacji pacjentów, którzy przyjmowali heroinę średnio przez 84 miesiące, wykazało i.s. lepsze wyniki w zakresie odsetka próbek moczu, w których nie wykryto opiatów, w ramieniu buprenorfiny i naloksonu w porównaniu do placebo.

## 4 PRZEDMIOT ANALIZY

W rozdziale przedstawiono podstawowe dane dotyczące ocenianej technologii lekowej na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz w oparciu o Raport EMA (ang. European Public Assessment Report, EPAR).

### 4.1 Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

W tabeli poniżej przedstawiono dane na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.

**Tabela 1** Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa</b>	Zubsolv
<b>Substancja czynna</b>	buprenorfina, nalokson
<b>Kod ATC</b>	N07BC51
<b>Data dopuszczenia do obrotu przez EMA</b>	2017-11-10
<b>Zarejestrowane wskazanie</b>	Leczenie substytucyjne uzależnienia od narkotyków opioidowych w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego. Przeznaczone dla osób dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 15 lat wyrażających zgodę na leczenie uzależnienia.
<b>Oceniane wskazanie</b>	Leczenie substytucyjne uzależnienia od narkotyków opioidowych w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego. Przeznaczone dla osób dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 15 lat wyrażających zgodę na leczenie uzależnienia.
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Orexo AB
<b>Postać farmaceutyczna</b>	tabletki podjęzykowe
<b>Droga podania</b>	doustnie
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka początkowa to jedna tabletkę produktu leczniczego Zubsolv o mocy 1,4 mg + 0,36 mg lub 2,9 mg + 0,71 mg. Po rozpoczęciu leczenia w ciągu kilku kolejnych dni należy ustalić dawkę podtrzymującą, nie należy przekraczać maksymalnej jednorazowej dawki dobowej wynoszącej 17,2 mg buprenorfiny
<b>Schemat leczenia</b>	nie dotyczy
<b>Czas leczenia</b>	nie określono
<b>Szczegółowe warunki stosowania</b>	Leczenie substytucyjne uzależnienia od narkotyków opioidowych w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego. Leczenie musi się odbywać pod kontrolą lekarza mającego doświadczenie w leczeniu uzależnienia od opioidów. Produkt leczniczy Zubsolv nie może być stosowany zamiennie z innymi produktami zawierającymi buprenorfinę. Przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć rodzaj zależności opioidowej (tzn. czy opioid jest długo- czy krótkodziałający), czas od ostatniego użycia opioidu i stopień uzależnienia od opioidu.
<b>Badania diagnostyczne</b>	Szczegółowy opis przedstawiono poniżej
<b>Badania przy kwalifikacji</b>	Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się wykonanie testów określających wyjściową czynność wątroby i udokumentowanie statusu odnośnie wirusowego zapalenia wątroby. Pacjenci z dodatnim wynikiem testu na obecność wirusowego zapalenia wątroby, przyjmujący jednocześnie inne produkty lecznicze i(lub) z zaburzeniami czynności wątroby są narażeni na ryzyko przyspieszonego uszkodzenia wątroby.
<b>Badania przy monitorowaniu</b>	Zaleca się regularne monitorowanie czynności wątroby.

[Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Zubsolv]

## 4.2 Dodatkowe informacje

W tabeli poniżej przedstawiono dodatkowe dane na podstawie EPAR.

**Tabela 2 Dodatkowe informacje na podstawie EPAR**

Status leku sierocego	NIE
Lek stosowany w onkologii	NIE
Lek biobodobny	NIE
Lek generyczny	NIE

[Źródło: opracowanie własne na podstawie EPAR ]

## 5 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

### 5.1 Opis stanu klinicznego

Kod ICD-10: F11 Zaburzenia psychiczne i zaburzenia zachowania spowodowane używaniem opiatów

Obszar terapeutyczny: Zaburzenia psychiczne

*Opis problemu zdrowotnego*

Uzależnienie to kompleks zjawisk psychologicznych, behawioralnych i poznawczych, wśród których przyjmowanie 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 objawów szkodliwości. Opioidy do grupa substancji naturalnych, półsyntetycznych i syntetycznych, które działają agonistycznie (pobudzająco) na receptory opioidowe. Należą do substancji o stosunkowo dużym potencjale uzależniającego. Istotnym czynnikiem sprzyjającym uzależnieniu jest między innymi intencja używania opioidów. Uzależnieniu najbardziej sprzyja przyjmowanie opioidów w celu radzenia sobie z problemami psychicznymi (przeciwdziałanie lękowi, ucieczka od problemów), nieco mniejszy potencjał uzależniający ma używanie opioidów w celach hedonistycznych, rozrywkowych. Większym potencjałem uzależniającego cechują się opioidy krótko działające (np. heroina), a także silniej euforyzujące (np. heroina i morfina).

### 5.2 Obciążenie chorobą na podstawie GBD

Zgodnie z badaniem GBD 2019, prowadzonym przez Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) przy Uniwersytecie Waszyngtońskim (Seattle, USA) produkt leczniczy Zubsolv stosowany jest we wskazaniu należącym do rozpoznania GBD: Zaburzenia spowodowane stosowaniem opioidów F11-F11.99, R78.1 klasyfikowany jest jako problem zdrowotny przynależny do kategorii F11. W Polsce w 2019 roku z powodu tego rozpoznania odnotowano łącznie dla obu płci 19,4 (15,2-24,4) nowych przypadków na 100 tys. ludności, natomiast wskaźnik chorobowości dla obu płci wyniósł odpowiednio 126,5 (100,6-157,9) na 100 tys. ludności.

Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wyniosło:

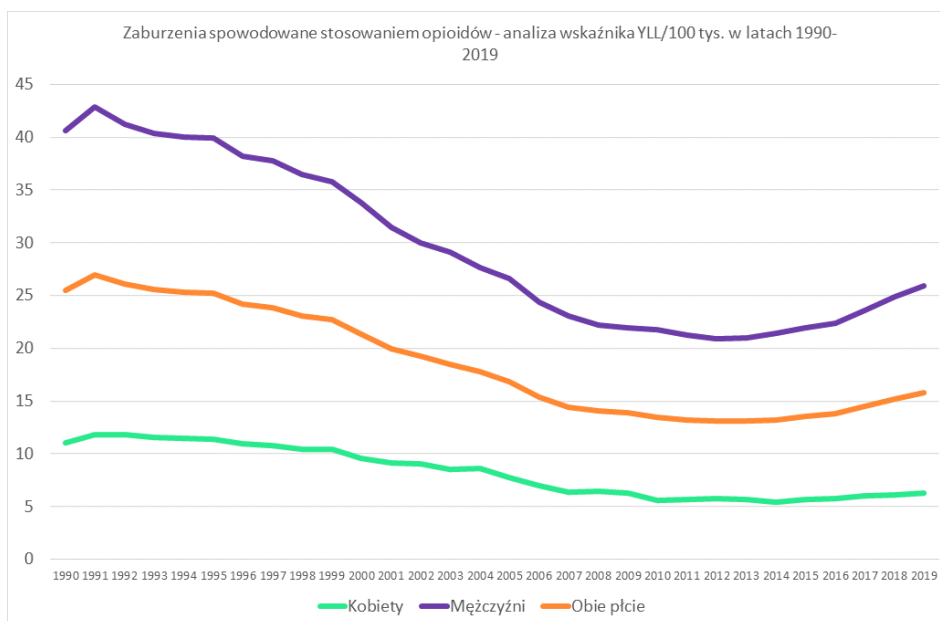
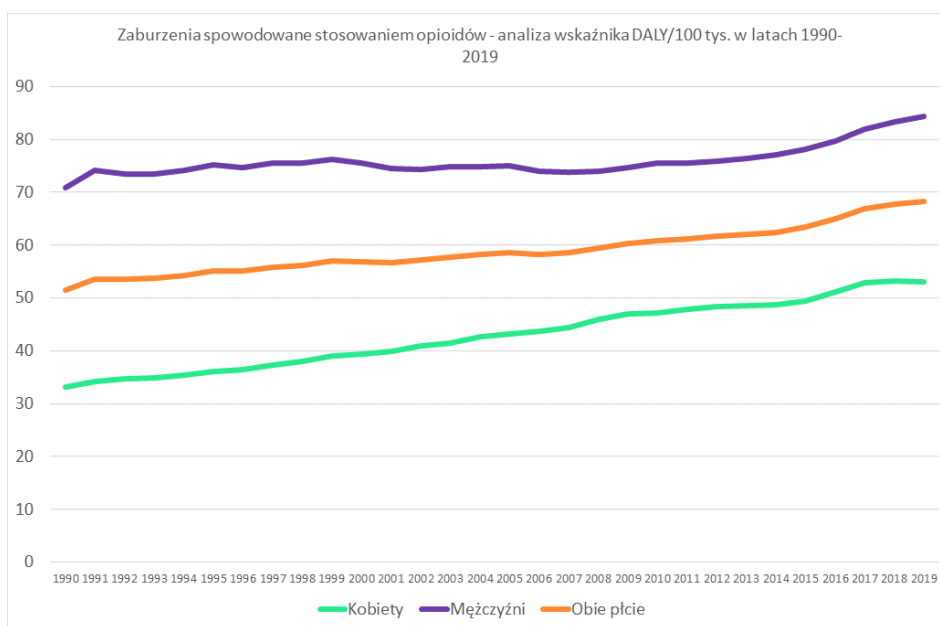
- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia **DALY** (Lata życia skorygowane niesprawnością; ang. **Disability Adjusted Life-Years**), współczynnik na 100 tys.:
  - Ogółem: 68,2 (49,5 - 90,0);

- Kobiety: 53,1 (72,4 - 36,5);
- Mężczyźni: 84,3 (109,1 - 63,3);

w tym:

- Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu **YLL** (Utracone lata życia; ang. Years of Life Lost), współczynnik na 100 tys.:
  - Ogółem: 15,8 (12,9 - 19,1);
  - Kobiety: 6,2 (8,0 - 4,8);
  - Mężczyźni: 25,9 (32,6 - 20,7);

Wykres trendu dla DALY i YLL:





**Tabela 3. Wagi niesprawności**

Rozpoznanie GBD	Stopień ciężkości choroby	Opis stanu zdrowia	Waga niesprawności
Zaburzenia spowodowane stosowaniem opioidów	Uzależnienie od heroiny i innych opioidów	pacjent codziennie zażywa heroinę i ma trudności z kontrolowaniem nałogu; gdy jej działanie mija, chory odczuwa silne nudności, pobudzenie połączone z wymiotami i gorączką; ma duże trudności z wykonywaniem codziennych czynności.	0.697 (0.51-0.843)
Zaburzenia spowodowane stosowaniem opioidów	Uzależnienie od heroiny i innych opioidów, postać łagodna	pacjent codziennie zażywa heroinę (lub metadon) i ma trudności z kontrolowaniem nałogu; gdy nie zażywa narkotyku, pacjent funkcjonuje normalnie.	0.335 (0.221-0.473)

<http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp 26.08.2021 r.]

**Tabela 4. Wartości (bezwzględne) YLL oraz DALY szacowane dla roku 2019 dla pacjentów z Zaburzenia spowodowane stosowaniem opioidów**

	Kobiety	Mężczyźni	Obie płcie
YLL	1 239,0 (1 587,7 - 954,7)	4 822,3 (6 065,3 - 3 853,1)	6 061,3 (4 957,6 - 7 335,9)
DALY	10 523,4 (14 354,9 - 7 231,0)	15 689,5 (20 294,8 - 11 777,0)	26 212,8 (19 015,0 - 34 577,6)

<http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp 26.08.2021 r.]

### 5.3 Technologie alternatywne

Jednym z elementów oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej jest ocena dostępności technologii alternatywnych zalecanych i/lub stosowanych w ocenianym wskazaniu. Technologie alternatywne (komparatory) identyfikowano na podstawie analizy dokumentów EMA, przeglądu wytycznych praktyki klinicznej oraz przeglądu technologii alternatywnych finansowanych ze środków publicznych w Polsce.

Opis komparatora uwzględnia informacje o tym, czy w badaniach rejestracyjnych był stosowany komparator oraz czy komparator jest refundowany w Polsce. W przypadkach braku komparatora weryfikowana jest informacja czy brak komparatora może być uzasadniony. W przypadku niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej oznacza to brak skutecznej opcji terapeutycznej.

#### 4.3.1. Technologie alternatywne wg EMA

Podsumowanie opcji alternatywnych wg EMA

Buprenorfina jest opioidem i częściowym agonistą/antagonistą receptorów opioidowych, wiążącym się z receptorami  $\mu$  i  $\kappa$  w mózgu. Zmniejsza głód opioidowy oraz nasilenie zespołu odstawienia opioidów. Może być wykorzystywana do nadużywania różnymi drogami, w tym poprzez wstrzyknięcie dożylnie. Wykazano, że jest skuteczną metodą leczenia uzależnienia od opioidów, w tym leczenia podtrzymującego i detoksykacji, gdy jest stosowana łącznie ze wsparciem medycznym, społecznym i psychologicznym. Nalokson jest silnym antagonistą receptorów opioidowych  $\mu$  i po podaniu pozajelitowym wywołuje oznaki i objawy odstawienia opioidów u osób fizycznie uzależnionych od pełnych agonistów opioidów, jego dodanie do preparatu ma zniechęcać do nadużywania pozajelitowego.

Na podstawie dokumentu ChPL i EPAR oraz opisanych w nich badań rejestracyjnych zidentyfikowano następujące technologie, które są komparatorami wobec ocenianej technologii: buprenorfina, nalokson

#### 4.3.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

W ramach oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej dokonano przeszukania wytycznych praktyki klinicznej odnoszących się do ocenianego wskazania w celu odnalezienia rekomendacji postępowania terapeutycznego dotyczących ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów rekomendowanych do stosowania w danym wskazaniu. Celem przeglądu wytycznych praktyki klinicznej jest potwierdzenie uznania przez specjalistów, praktyków przydatności ocenianej technologii.

Podsumowanie przeglądu wytycznych praktyki klinicznej

Za odpowiednie komparatory dla produktu leczniczego Zubsolv (produkt łączony: buprenorfina/nalokson), stosowanego w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych pacjentów i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie, wybrano metadon oraz buprenorfinę w monoterapii, ze względu na:

- istniejącą praktykę kliniczną w Polsce, obejmującą w ramach leczenia substytucyjnego uzależnienia od opioidów stosowanie metadonu i buprenorfiny (rozumianej jako stosowanie produktu z lub bez naloksonu)
- polskie i światowe zalecenia praktyki klinicznej dotyczące stosowania w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów obok buprenorfiny w kombinacji z naloksonem również metadonu i buprenorfiny w monoterapii
- podobne wskazania rejestracyjne do produktu leczniczego Zubsolv (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) dotyczące stosowania metadonu i buprenorfiny w monoterapii jako leczenia substytucyjnego uzależnienia od narkotyków opioidowych, w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego
- podobną populację docelową dla leków: powyżej 15 lat w przypadku produktu leczniczego Zubsolv oraz buprenorfiny w monoterapii, w przypadku metadonu nie zdefiniowano wieku populacji, w której lek może być stosowany
- podobny sposób podawania analizowanych leków (doustnie): produkt leczniczy Zubsolv (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) oraz buprenorfina w monoterapii w postaci tabletek podjęzykowych, metadon w postaci syropu.

Dotatkowo, jako komparator wybrano także brak leczenia przyczynowego (rozumianego jako podanie placebo). Takie podejście umożliwi wykazanie skuteczności klinicznej produktu leczniczego Zubsolv (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w analizowanym wskazaniu, jak również pozwoli na wiarygodną ocenę profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 5 Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

	<b>Organizacja, rok, kraj/zasięg</b> <b>Rekomendowane interwencje</b>
Wytyczna kliniczna 1	Wytyczne opisane w ramach APD dla leku oryginalnego SUBOXONE <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/040/AW/040_AW_OT_4350_13_APD_Suboxone_uzaleznienia.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/040/AW/040_AW_OT_4350_13_APD_Suboxone_uzaleznienia.pdf</a>

Na podstawie przeglądu wytycznych praktyki klinicznej zidentyfikowano następujące komparatory wobec ocenianej technologii w analizowanym wskazaniu: metadon oraz buprenorfina w monoterapii.

#### 4.3.3. Miejsce ocenianej technologii klinicznej w procesie leczenia.

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej odnoszą się do ocenianej technologii - terapia substytucyjna

#### 4.3.4. Opcje terapeutyczne finansowane w Polsce

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym zidentyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych<sup>1</sup> na dzień 26.08.2021 r., aktualnie w Polsce nie są finansowane technologie we wskazaniu: Leczenie substytucyjne uzależnienia od narkotyków opioidowych w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego. Przeznaczone dla osób dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 15 lat wyrażających zgodę na leczenie uzależnienia.

Aktualnie leczenie przeprowadzane jest w ramach programu leczenia substytucyjnego NFZ (Zarządzenie Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień) w ramach Ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii. W ramach programu leczenia substytucyjnego NFZ dostępne są świadczenia medyczne umożliwiające leczenie substytucyjne, z podaniem leku w lokalizacji lub z wydaniem leku pacjentowi do domu

<sup>1</sup> [Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2021 r.](#)

W pierwszej kolejności komparatorów dla analizowanych interwencji poszukiwano na bazie informacji zawartych w EPAR. W przypadku braku wskazanych komparatorów w dokumentacji rejestracyjnej dostępne alternatywne interwencje weryfikowano w oparciu o „Interna Szczeklika” [red]. P. Gajewski, Medycyna Praktyczna 2020. W dalszej kolejności komparatory dla analizowanej technologii weryfikowano w oparciu o najbardziej aktualne dane pochodzące z wytycznych praktyki klinicznej polskich towarzystw naukowych, następnie europejskich i amerykańskich towarzystw.

## 6. OCENA POPULACJI DOCELOWEJ

Wielkość populacji docelowej oszacowano w oparciu o dostępne dane epidemiologiczne z EPAR oraz najlepsze dostępne źródła dotyczące rozpowszechnienia poszczególnych problemów zdrowotnych. Jeśli technologia medyczna była przedmiotem oceny w Agencji, uwzględniono ponadto dane pochodzące z raportów (analiz weryfikacyjnych) opracowywanych przez AOTMiT.

Tabela 6 Szacowanie wielkości populacji docelowej

Szacowanie populacji – opis
Wg EPAR w 2013 roku średnie roczne rozpowszechnienie ryzykownego zażywania opioidów wśród osób w wieku od 15 do 64 lat wynosiło około 0,4% (4 na 1000 ludności), szacunki dotyczące rozpowszechnienia różnią się w poszczególnych krajach UE od mniej niż 1 do około 8 przypadków na 1000 ludności w wieku 15 do 64 lat. W oszacowaniach uwzględniono wielkość populacji Polski w wieku 15-64 lat wg danych GUS.
Oszacowana populacja obejmuje wielkość populacji wg rozpowszechnienia uzależnienia i nie uwzględnia odniesienia do odsetka chorych, którzy podejmą leczenie uzależnienia, jest zatem przeszacowana.
Populacja docelowa
101067
Zakres min-max
25267 - 202134
Zapadalność
b.d.
Źródła
<a href="https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zubsolv">https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zubsolv</a> <a href="https://stat.gov.pl/index.php">https://stat.gov.pl/index.php</a>
Podsumowanie
Wielkość populacji docelowej oszacowano na 101067 (25267-202134) osób. Oszacowana populacja obejmuje wielkość populacji wg rozpowszechnienia uzależnienia i nie uwzględnia odniesienia do odsetka chorych, którzy podejmą leczenie uzależnienia, jest zatem przeszacowana.

## 7. OCENA JAKOŚCI DOWODÓW NAUKOWYCH

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z zastosowaniem narzędzia z Risk of bias Tool 2.0 w przypadku badań RCT lub z wykorzystaniem skali NICE w przypadku badań jednoramiennych.

Poniżej przedstawiono ocenę jakości badań uwzględnionych w przeglądzie.

### 6.1. Ocena jakości badań włączonych do analizy

Ocena jakości badania – badanie CR96/013		
Skala oceny	Cochrane	
Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2	Randomizacja	niejasne
	Ukrycie kodu alokacji	niejasne
	Zaślepienie badaczy i pacjentów	niejasne
	Zaślepienie oceny wyników	niejasne
	Kompletność danych	niejasne
	Selektywne raportowanie wyników	niejasne
	Inne czynniki	niejasne

Wynik oceny	Ze względu na rok dopuszczenia produktu Suboxone (2006) oraz brak dostępnych odpowiednich materiałów źródłowych, wiarygodna ocena badania wg Cochrane Risk of Bias nie jest możliwa do wykonania
-------------	--

Ocena jakości badania – badanie OX219-006		
Skala oceny	Cochrane	
Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2	Randomizacja	niejasne
	Ukrycie kodu alokacji	niejasne
	Zaślepienie badaczy i pacjentów	niejasne
	Zaślepienie oceny wyników	niejasne
	Kompletność danych	niejasne
	Selektywne raportowanie wyników	niejasne
	Inne czynniki	niejasne
Wynik oceny	Ze względu na brak dostępnych odpowiednich materiałów opisujących metodykę badania, w tym protokołu badania klinicznego, ocena za pomocą RoB2 nie była możliwa do przeprowadzenia.	

Ocena jakości badania – badanie OX219-007		
Skala oceny	Cochrane	
Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2	Randomizacja	niejasne
	Ukrycie kodu alokacji	niejasne
	Zaślepienie badaczy i pacjentów	niejasne
	Zaślepienie oceny wyników	niejasne
	Kompletność danych	niejasne
	Selektywne raportowanie wyników	niejasne
	Inne czynniki	niejasne
Wynik oceny	Ze względu na brak dostępnych odpowiednich materiałów opisujących metodykę badania, w tym protokołu badania klinicznego, ocena za pomocą RoB2 nie była możliwa do przeprowadzenia.	

## 6.2. Podsumowanie oceny jakości dowodów naukowych

Wiarygodność i ocena badań rejestracyjnych CR96/013 (RCT), OX219-006 (RCT), OX219-007 (RCT) za pomocą RoB2 nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak dostępnych odpowiednich materiałów opisujących metodykę badań, w tym protokołów badań klinicznych.

## 7. OCENA SIŁY INTERWENCJI

Kliniczną skuteczność oraz profil bezpieczeństwa stosowania buprenorfina z naloksonem w porównaniu z buprenorfiną w monoterapii i/lub placebo w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od narkotyków opioidowych w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego oceniano w 3 RCT.

W poniższych tabelach przedstawiono skrótową charakterystykę oraz kluczowe wyniki uwzględnionych badań.

Badanie 1		
Nazwa badania	CR96/013. Wyniki przedstawione dla leku referencyjnego - Suboxone.	
Ocena siły interwencji - typ badania	Randomizowane, podwójnie zaślepienie, 4-tygodniowe badanie, kontrolowane placebo oraz aktywnym komparatorem.	
Charakterystyka badania	Komparator z badania	placebo
	Okres obserwacji	4 tygodnie
	Okres leczenia	4 tygodnie
	Liczba pacjentów	Pacjenci uzależnieni od opiatów, przyjmowali heroinę średnio przez 84 miesiące (N=326). Suboxone=110; placebo=110; buprenorfina=106
Punkty końcowe zastępcze / surogaty		
Punkt końcowy 1	Odsetek próbek moczu w których nie wykryto śladów opiatów	
	Pierwszorzędowy	
	Parametr statystyczny inny 1	odsetek (%) pacjentów
	Wartość p	0,0001
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 17.8
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 5.8
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:		
Przedział ufności (95%CI) - górna granica:		
Suboxone: 17,8% pacjentów (SE 2,3); buprenorfina: 20,7% (SE 2,8) placebo: 5,8% (SE 1,7).		

Punkt końcowy 2	Średnia wartość w Opiate Craving Score po 4 tygodniach	
	Pierwszorzędowy	
	Wartość p	<0,0001
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 29.8
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 54.1	
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:	
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica:	
Na początku badania wartości średnie (SE) wynosiły odpowiednio: Suboxone: 62,4 (2,6); buprenorfina: 63,3 (2,7) placebo: 65,6 (2,4). W 4. tygodniu wartości średnie (SE) wynosiły odpowiednio: Suboxone: 29,8 (2,8); buprenorfina: 33,0 (3,0); placebo: 51,1 (2,8)		
Ograniczenia badania	Skuteczność leczenia była oceniana w krótkim okresie czasu (4 tygodnie)	

Badanie 2		
Nazwa badania	OX219-007	
Ocena siły interwencji - typ badania	randomizowane, wielośrodkowe, non-inferiority, 3 fazy	
Charakterystyka badania	Komparator z badania	buprenorfina przez 2 dni, następnie wszyscy pacjenci przyjmowali Zubsolv w fazie open-label
	Okres obserwacji	do 28 dni
	Okres leczenia	do 28 dni
	Liczba pacjentów	N=310, w tym Interwencja=155, Komparator=155
Punkty końcowe zastępcze / surogaty		
Punkt końcowy 1	Clinical Opiate Withdrawal Scale (COWS)	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny inny 1	Pole powierzchni pod krzywą (AUC) w dniach 1-3
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 7.21
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 6.88
	Opis	Interwencja=7,21 (SD 4,3); Komparator=6,88 (4,0)
	Parametr statystyczny inny 2	Średnia zmiana od wartości początkowej w dniu 3 do dnia 22
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: -12.5
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: -11.6
Opis	Interwencja=-12.5 (4.7); Komparator= -11.6 (5.0)	
Punkt końcowy 2	Utrzymanie leczenia w 3. dniu	
	Pierwszorzędowy	
	Parametr statystyczny inny 1	odsetek (%) pacjentów
	Wartość p	<0,05
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 87
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 95
Punkt końcowy 3	Subjective Opiate Withdrawal Scale (SOWS)	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny inny 1	Pole powierzchni pod krzywą (AUC) w dniach 1-3
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 17.7
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 17.4
	Opis	Interwencja=17,7 (13,5); Komparator= 17,4 (12,8)
	Parametr statystyczny inny 2	Średnia zmiana od wartości początkowej w dniu 3 do dnia 22
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: -30.4
Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: -22.3	
Opis	Interwencja=-30.4 (16.0) ; Komparator= -24.3 (14.2)	
Punkt końcowy 4	Visual Analog Scale (VAS)	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny inny 1	Średnia zmiana od wartości początkowej w dniu 3 do dnia 22
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: -53.3
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: -47.2
	Opis	Interwencja=-53,3 (29,5); Komparator=-47,2 (25,3)
	Parametr statystyczny inny 2	Pole powierzchni pod krzywą (AUC) w dniach 1-3
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 40
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 39.5
Opis	Interwencja=40,0 (25,3); Komparator=39,5 (24,7)	

Ograniczenia badania	
Opis ograniczeń	Krótki okres obserwacji w badaniu.

Badanie 3		
Nazwa badania	OX219-006	
Ocena siły interwencji - typ badania	randomizowane, 3 fazy, wielośrodkowe, hipoteza non-inferiority	
Charakterystyka badania	Komparator z badania	buprenorfina przez 2 dni, następnie Suboxone. W dniu 15 zamieniono stosowany lek w grupach (Zubsolv/Suboxone)
	Okres obserwacji	do 22 dni
	Okres leczenia	do 22 dni
	Liczba pacjentów	Pacjenci uzależnieni od opioidów (N=759) w tym Zubsolv (n=383), Buprenorfina/Suboxone (n=375)
Punkty końcowe zastępcze / surogaty		
Punkt końcowy 1	Wyniki Subjective Opiate Withdrawal Scale (SOWS)	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny inny 1	Wyniki w 2 dniu
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 16.7
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 16.4
	Opis	Interwencja = 16,7 (12,3); Komparator = 16,4 (13,4)
	Parametr statystyczny inny 2	Wyniki w 22 dniu
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 6.8
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 7.3
	Opis	Interwencja = 6,8 (7,9); Komparator = 7,3 (9,2)
Punkt końcowy 2	Utrzymanie leczenia (liczba pacjentów)	
	Pierwszorzędowy	
	Parametr statystyczny inny 1	Utrzymanie leczenia w 3. dniu, różnica, % pacjentów
	Wartość	1.3
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-2.6
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	5.1
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 93.9
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 92.3
	Parametr statystyczny inny 2	Utrzymanie leczenia w 15. dniu, różnica, % pacjentów
	Wartość	0.5
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-5.3
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	5.3
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 83
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 82.5
Punkt końcowy 3	Wyniki Visual Analog Scale (VAS) Cravings	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny inny 1	Wyniki w 22 dniu
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 20.2
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 20.9
	Opis	Interwencja = 20,2 (22,9); Komparator = 20,9 (23,8)
	Parametr statystyczny inny 2	Wyniki w 2 dniu
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 45.3
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 44.9
	Opis	Interwencja = 45,3 (28,7); Komparator = 44,9 (28,4)
Punkt końcowy 4	Wyniki Clinical Opiate Withdrawal Scale (COWS)	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny inny 1	Wyniki w 22. dniu
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 3.4
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 3.3
	Opis	Interwencja = 3,4 (SE 3,3), Komparator = 3,3 (SE 3,4)
	Parametr statystyczny inny 2	Wyniki w 2 dniu
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 8
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 7.6
	Opis	Interwencja = 8,0 (SE 4,9), Komparator = 7,6 (5,2)

Ograniczenia badania	
Opis ograniczeń	Krótki czas obserwacji

Profil bezpieczeństwa buprenorfiny z naloksonem, stosowanych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od narkotyków opioidowych w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego. Przeznaczone dla osób dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 15 lat wyrażających zgodę na leczenie uzależnienia. oceniano na podstawie danych pochodzących z ChPL. Najczęstsze działania niepożądane:

1. Występujące bardzo często ( $\geq 1/10$ ): bezsenność, ból głowy, zaparcia, nudności, nadmierna potliwość, zespół odstawienia.
2. Występujące często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ): grypa, zakażenie, zapalenie gardła, nieżyt nosa, lęk, depresja, obniżenie libido, nerwowość, zaburzenia myślenia, migrena, zawroty głowy, hipertonia, parestezje, senność, niedowidzenie, zaburzenia, łzawienia, nadciśnienie, rozszerzenie naczyń, kaszel, ból brzucha, biegunka, niestrawność, wzdęcia, wymioty, świąd, wysypka, pokrzywka, ból pleców, bóle stawów, skurcze mięśni, bóle mięśni, nieprawidłowości moczu, impotencja, osłabienie, ból w klatce piersiowej, dreszcze, gorączka, złe samopoczucie, ból, obrzęk obwodowy, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, zmniejszenie masy ciała.

#### Podsumowanie oceny siły interwencji

1. Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania buprenorfiny z naloksonem pochodzą głównie z badania klinicznego obejmującego 4-tygodniowe randomizowane, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby porównanie buprenorfiny z naloksonem, buprenorfiny i placebo. Odsetek próbek moczu pobieranych trzy razy w tygodniu, w których nie stwierdzono obecności opioidów innych niż stosowane w badaniu był statystycznie większy zarówno w grupie buprenorfiny z naloksonem względem placebo ( $p < 0,0001$ ), jak i buprenorfiny względem placebo ( $p < 0,0001$ ). Zaobserwowano również i.s. lepsze wyniki w zakresie Opiate Craving Score.
2. Randomizowane badanie, w którym pacjenci przez pierwsze 2 dni przyjmowali Zubsolv lub burpfenofinę, po którym następował okres open-label, w którym wszyscy pacjenci przyjmowali Zubsolv, wykazało podobne wyniki w zakresie utrzymania leczenia oraz objawów odstawienia opiatów ocenianych w trzech skalach.
3. Randomizowane badanie oceniające porównanie produktu Zubsolv oraz wprowadzonego wcześniej, referencyjnego leku Suboxone, wykazało zbliżone działanie obu produktów w zakresie utrzymania leczenia w 3. oraz 15. dniu przez pacjentów, a także wyników w zakresie skal związanych z zespołem odstawienia opioidów

## 8. SZACOWANIE LYG

W analizowanej interwencji nie było możliwości przeprowadzenia analizy, wyliczenia wartości LYG i określenia wartości RMST.

## 9. ZAGRANICZNE REKOMENDACJE REFUNDACYJNE

W celu odnalezienia informacji na temat statusu refundacyjnego ocenianej technologii w innych krajach przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji finansowych następujących krajów i instytucji:

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

W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje refundacyjne odnoszące się do ocenianej technologii:

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 13. Zagraniczne rekomendacje refundacyjne**

Organizacja, rok, zasięg/kraj, link	Wynik oceny	Uzasadnienie
NHS Wales, Walia <a href="https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/buprenorphine-naloxone-zubsolv/">https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/buprenorphine-naloxone-zubsolv/</a>	None	Ze względu na brak przedłożenia ze strony podmiotu posiadającego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, buprenorfina/nalokson (Zubsolv) nie może być zatwierdzony do stosowania w ramach NHS Wales
Haute Autorité de Santé (HAS) France, 2019, Francja <a href="https://www.has-sante.fr/jcms/c_2892927/fr/zubsolv-buprenorphine-/-naloxone">https://www.has-sante.fr/jcms/c_2892927/fr/zubsolv-buprenorphine-/-naloxone</a>	pozytywna	Znacząca korzyść kliniczna w terapii substytucyjnej uzależnienia od leków opioidowych, nie wykazano korzyści klinicznych w porównaniu z Suboxone. Produkt Zubsolv ma lepszą biodostępność niż SUBOXONE, szybszy czas rozpadu, jednak badania kliniczne nie wykazały przewagi Zubsolv nad Suboxone pod względem poprawy leczenia lub jakości życia. Produkt nie jest zamienny z innymi lekami zawierającymi buprenorfinę ze względu na potencjalnie różną biodostępność, co utrudnia stosowanie terapii substytucyjnej i naraża na potencjalne ryzyko przedawkowania.

## 10. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

Podczas analizy zebranych dowodów naukowych dla technologii Zubsolv buprenorfina, nalokson) we wskazaniu: leczenie substytucyjne uzależnienia od narkotyków opioidowych w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego, przeznaczone dla osób dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 15 lat wyrażających zgodę na leczenie uzależnienia. zidentyfikowano następujące niepewności odnoszące się do metodyki materiału dowodowego i/lub przenoszalności wyników badania do warunków polskich (ang. *transferability*) i/lub innych danych wykorzystanych do szacowania populacji lub danych epidemiologicznych: dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania buprenorfiny z naloksonem pochodzą głównie z badania klinicznego obejmującego 4-tygodniowe randomizowane, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby porównanie buprenorfiny z naloksonem, buprenorfiny i placebo. Odsetek próbek moczu pobieranych trzy razy w tygodniu, w których nie stwierdzono obecności opioidów innych niż stosowane w badaniu był statystycznie większy zarówno w grupie buprenorfiny z naloksonem względem placebo, jak i buprenorfiny względem placebo. Dwa randomizowane badania o hipotezie non-inferiority porównujące Zubsolv z burprenofiną lub Zubsolv z Suboxone/burprenofiną wykazały podobną skuteczność wszystkich preparatów w zakresie utrzymania leczenia. Jako główne ograniczenie niepewności wnioskowania wskazać należy krótki okres trwania badań (około 3-4 tygodnie), co ma duże znaczenie w leczeniu uzależnień.

## 11. DODATKOWE INFORMACJE

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) oraz europejskiej agencji leków EMA. Na stronie FDA odnaleziono komunikat z 2018 roku dotyczący potencjalnych sygnałów poważnego ryzyka / nowe informacji dotyczących bezpieczeństwa zidentyfikowane przez system zgłaszania zdarzeń niepożądanych FDA (FAERS), w którym wymieniono jako możliwe działanie niepożądane produktu Zubsolv próchnicę polekową. Na stronie WHO VigiAccess wymieniono zgłoszenia działań niepożądanych w zbliżonym zakresie jak wymienione w CHPL.

## 12. PIŚMIENNICTWO

**Tabela 14 Źródła danych/Bibliografia**

<a href="https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zubsolv">https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zubsolv</a>
<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01908842">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01908842</a>
<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01848054">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01848054</a>