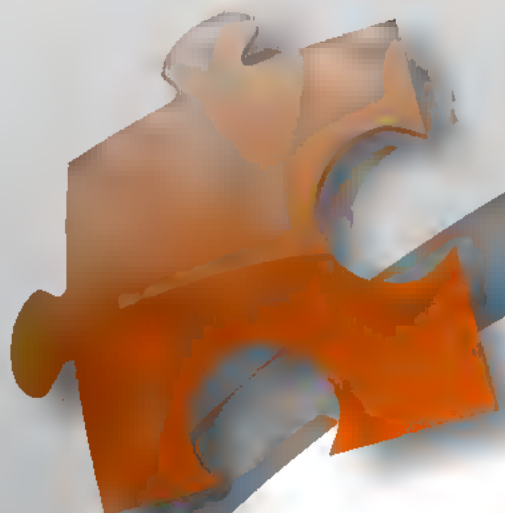




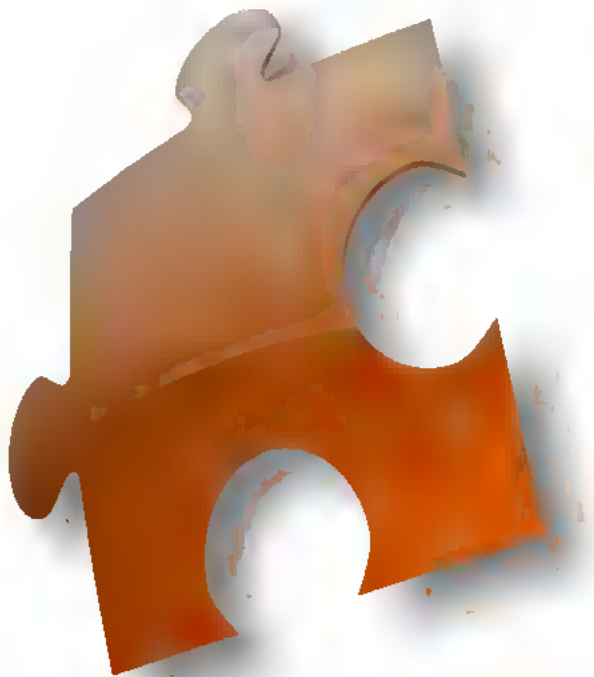


**Instytut
Arcana**



**Analiza ekonomiczna tapentadolu
o przedłużonym uwalnianiu (Palexia
retard[®]) w leczeniu dorosłych pacjentów
z bólem przewlekłym o dużym nasileniu,
który może być właściwie opanowany
jedynie po zastosowaniu opioidowych
leków przeciwbólowych**





© *Copyright by* Instytut Arcana Sp. z o.o.

30-732 Kraków, ul. Plk S. Dąbka 8
<http://www.inar.pl/>

Raport wykonano na zlecenie firmy *Stada Poland Sp. z o.o.*

SPIS TREŚCI

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA.....	6
2. INDEKS SKRÓTÓW.....	7
3. STRESZCZENIE	8
4. ANALIZA EKONOMICZNA TAPENTADOLU O PRZEDŁUŻONYM UWALNIANIU (PALEXIA RETARD®) W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z BÓLEM PRZEWLEKŁYM O DUŻYM NASILENIU, KTÓRY MOŻE BYĆ WŁAŚCIWIE OPANOWANY JEDYNIJE PO ZASTOSOWANIU OPIOIDOWYCH LEKÓW PRZECIWBÓLOWYCH	11
4.1. Metodyka.....	11
4.1.1. Cel analizy	11
4.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego.....	11
4.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej	17
4.1.4. Perspektywa	18
4.1.5. Horyzont czasowy.....	18
4.1.6. Dyskontowanie	19
4.1.7. Technika analityczna	19
4.2. Model decyzyjny	21
4.2.1. Opis modelu.....	21
4.2.2. Założenia modelu.....	25
4.2.2.1. Model skonstruowany w odniesieniu do przewlekłego bólu nowotworowego	25
4.2.2.2. Model skonstruowany w odniesieniu do przewlekłego bólu nienowotworowego	27
4.2.3. Parametry modelu	30
4.2.3.1. Efekty zdrowotne i prawdopodobieństwa zdarzeń	30
4.2.3.2. Koszty jednostkowe i zużycie zasobów	45
4.2.3.3. Współczynnik <i>compliance</i>	83
4.2.3.4. Użyteczności	84
4.2.3.5. Zestawienie parametrów modelu	88
4.3. Zestawienie kosztów i konsekwencji.....	91
4.3.1. Przewlekły ból nowotworowy	91
4.3.2. Przewlekły ból nienowotworowy	93
4.4. Wyniki analizy koszty-użyteczność – przewlekły ból nowotworowy	95
4.4.1. Analiza podstawowa	95
4.4.1.1. Wyniki bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka	96
4.4.1.2. Wyniki z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka	97
4.4.2. Analiza wrażliwości	98

4.4.2.1.	Założenia prostej analizy wrażliwości	98
4.4.2.2.	Wyniki prostej analizy wrażliwości	104
4.5.	Wyniki analizy koszty-użyteczność – przewlekły ból nienowotworowy	121
4.5.1.	Analiza podstawowa	121
4.5.1.1.	Wyniki bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka	122
4.5.1.2.	Wyniki z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka	123
4.5.2.	Analiza wrażliwości	124
4.5.2.1.	Założenia prostej analizy wrażliwości	124
4.5.2.2.	Wyniki prostej analizy wrażliwości	135
4.6.	Przegląd analiz ekonomicznych	157
4.7.	Ograniczenia analizy	158
4.8.	Dyskusja i wnioski.....	160
5.	ZAŁĄCZNIK.....	164
5.1.	Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych	164
5.1.1.	Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych.....	167
5.1.2.	Charakterystyka analiz ekonomicznych włączonych do przeglądu	168
5.2.	Strategie wyszukiwania użyteczności.....	175
5.2.1.	Diagram wyszukiwania użyteczności	178
5.3.	Ceny leków porównywane na potrzeby analizy	179
5.4.	Parametry analizy wrażliwości	181
5.4.1.	Przewlekły ból nowotworowy	181
5.4.2.	Przewlekły ból nienowotworowy	192
	209
	209
	218
6.	SPIS TABEL	232
7.	SPIS WYKRESÓW	239
8.	PIŚMIENNICTWO	241

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA

Imię i nazwisko	Funkcja	Zadania
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> Analiza koszty-użyteczność Wyszukiwanie analiz ekonomicznych Wyszukiwanie użyteczności stanów zdrowia
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> Analiza kosztów Wyszukiwanie użyteczności stanów zdrowia Kontrola jakości Kontrola merytoryczna Kontrola obliczeń
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> Wyszukiwanie analiz ekonomicznych
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> Współtworzenie koncepcji merytorycznej
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> Współtworzenie koncepcji merytorycznej

Zgodnie z procedurami firmy Instytut Arcana Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, obejmującej kontrolę merytoryczną, kontrolę obliczeń oraz korektę językową.

Raport powstał przy współpracy z następującymi ekspertami medycznymi:

Imię i nazwisko	Funkcja	Zadania
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Data zakończenia analizy: 12 sierpnia 2014

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana
ul. Plk S. Dąbka 8
30-732 Kraków
tel./fax. 12 263 60 38
email: kontakt@inar.pl

2. INDEKS SKRÓTÓW

AEs	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CR	przedłużone/kontrolowane uwalnianie
CUA	analiza koszty-użyteczność (ang. <i>Cost-Utility Analysis</i>)
DD	dzienna dawka
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia
ER	przedłużone/kontrolowane uwalnianie
ICUR	inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
mg	miligram
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
OXY _{CR}	Oksykodon o przedłużonym/kontrolowanym uwalnianiu
persp.	perspektywa
QALD	dni życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality Adjusted Life-Days</i>)
QALYG	zyskane lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality Adjusted Life-Years gained</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
SF-36	Kwestionariusz oceny jakości życia (ang. <i>Short Form 36</i>)
TAP _{ER}	Tapentadol o przedłużonym/kontrolowanym uwalnianiu (preparat Palexia retard®)
TAP _{IR}	Tapentadol o natychmiastowym uwalnianiu (preparat Palexia®)
TDD	Całkowita dzienna dawka (ang. <i>total daily dose</i>)
TEAE	Zdarzenie niepożądane zaistniałe w okresie leczenia tzn. pojawiające się (wcześniej nieobecne) lub nasilające się w czasie trwania leczenia (ang. <i>treatment-emergent adverse event</i>)
vs	<i>Versus</i>
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

3. STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem opracowania była ocena opłacalności stosowania tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu (Palexia retard®) w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu

opiodowych leków przeciwbólowych w porównaniu z oksykodonom o przedłużonym uwalnianiu.

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Stada Poland Sp. z o.o.*

Metodyka i założenia

Ocenę opłacalności stosowania tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu (Palexia retard®) w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych wykonano w ramach analizy koszty-żyteczność (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*).

W analizie porównano opłacalność tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu (ER) z oksykodonom o przedłużonym uwalnianiu (CR).

Populację docelową analizy stanowili dorośli pacjenci z bólem przewlekłym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych. Z uwagi na odmienną przyczynę bólu oraz sprecyzowany zakres wskazań refundacyjnych wyniki analizy przedstawiono oddzielnie dla chorych z przewlekłym bólem nowotworowym oraz chorych z przewlekłym bólem nienowotworowym.

W analizie uwzględniono koszty tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu (preparat *Palexia retard®*), koszty oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu, koszty kolejnej linii leczenia, koszty opieki nad pacjentem z bólem, koszty profilaktyki i leczenia zdarzeń niepożądanych.

Jednostką efektywności w analizie były zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALYG), a wynikiem – inkrementalny współczynnik koszty-żyteczność (ICUR), wyrażający koszt zyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALYG) przy zastosowaniu leczenia z udziałem tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu zamiast oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu. Dane dotyczące efektywności klinicznej porównywanych interwencji zaczerpnięto z badań włączonych do analizy efektywności klinicznej [6].

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego za usługi zdrowotne (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) w horyzontach czasowych zgodnych z najdłuższymi horyzontami randomizowanych badań włączonych do analizy efektywności klinicznej [6].

Wpływ kluczowych, „niepewnych” parametrów analizy (związanych z kosztami, efektami, metodyką i założeniami) na wyniki i wnioski oceniono w ramach prostej analizy wrażliwości. Przeprowadzono ponadto analizę progową (oszacowano cenę zbytu netto wnioskowanych opakowań preparatu *Palexia retard®*, przy której ICUR jest równy wysokości progu opłacalności w Polsce tj. 111 381 PLN).

Wyniki analizy koszty-żyteczność

Przewlekły ból nowotworowy o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych

Wyniki analizy koszty-żyteczność wykazały, że leczenie przewlekłego bólu nowotworowego o dużym nasileniu z udziałem tapentadolu o przedłużonym

uwalnianiu (preparat *Palexia retard®*) jest bardziej kosztowne, lecz przynosi równocześnie lepsze efekty w postaci zyskanych lat życia skorygowanych o jakość w porównaniu z leczeniem z udziałem oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu. A zatem terapia z udziałem tapentadolu ER jest kosztowo-efektywna w porównaniu z leczeniem z udziałem oksykodonu CR.

Otrzymany inkrementalny współczynnik koszty-
użyteczność (ICUR) wynosi:

z perspektywy płatnika publicznego (bez
RSS): **58 953 PLN/QALYG**

z perspektywy wspólnej (bez RSS):
50 498 PLN/QALYG /

Prosta analiza wrażliwości (perspektywa płatnika publicznego oraz wspólna) przeprowadzona w celu zweryfikowania wpływu przyjętych założeń na wyniki analizy koszty-użyteczność porównującej koszty i efekty leczenia z udziałem tapentadolu ER z oksykodonom CR, generalnie wykazała stabilność wyników, zgodnie z którymi leczenie dorosłych pacjentów z przewlekłym bólem nowotworowym o dużym nasileniu z udziałem tapentadolu ER (preparat Palexia retard®) jest strategią droższą, ale bardziej skuteczną (biorąc pod uwagę zyskane lata życia skorygowane o jakość) w porównaniu z zastosowaniem oksykodonu CR.

Przewlekły ból nienowotworowy o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych

Wyniki analizy koszty-użyteczność przeprowadzonej w odniesieniu do przewlekłego bólu nienowotworowego o dużym nasileniu wykazały, iż terapia z udziałem tapentadolu o przedłużonym

Wnioski końcowe

Obecnie w Polsce wartość PKB na jednego mieszkańca na poziomie całego kraju jest równa 37 127 PLN, a za granicę opłacalności przyjmuje się obecnie jego trzykrotność równą 111 381 PLN/QALYG.

Przyjmując wyznaczone przez WHO progi opłacalności kosztowej należy uznać, że terapia z udziałem tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu (preparat Palexia retard®) stosowana w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym (nowotworowym bądź nienowotworowym) o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych stanowi strategię **efektywną kosztowo** w porównaniu do leczenia z udziałem oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu w obu rozważanych perspektywach bez/z uwzględnieniem

uwalnianiu jest bardziej kosztowna, lecz przynosi równocześnie lepsze efekty w postaci zyskanych lat życia skorygowanych o jakość w porównaniu z terapią z udziałem oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu. A zatem leczenie przewlekłego bólu nienowotworowego o dużym nasileniu z udziałem tapentadolu ER jest kosztowo-efektywne w porównaniu z leczeniem z udziałem oksykodonu CR.

Otrzymany inkrementalny współczynnik koszty-
użyteczność (ICUR) wynosi:

z perspektywy płatnika publicznego (bez
RSS): **84 210 PLN/QALYG /**

z perspektywy wspólnej (bez RSS):
50 498 PLN/QALYG /

Prosta analiza wrażliwości (perspektywa płatnika publicznego oraz wspólna) przeprowadzona w celu zweryfikowania wpływu przyjętych założeń na wyniki analizy koszty-użyteczność porównującej koszty i efekty leczenia z udziałem tapentadolu ER z oksykodonom CR, generalnie wykazała stabilność wyników, zgodnie z którymi leczenie dorosłych pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym o dużym nasileniu z udziałem tapentadolu ER (preparat Palexia retard®) jest strategią droższą, ale bardziej skuteczną (biorąc pod uwagę zyskane lata życia skorygowane o jakość) w porównaniu z zastosowaniem oksykodonu CR.

RSS, gdy miarą efektu jest QALYG (ICUR <111 381 PLN/QALYG).

Zgodnie z badaniami włączonymi do analizy efektywności klinicznej [6], aktualnymi wytycznymi opracowanymi przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej z 2013 roku (PTOK 2013) [12], wynikami badania populacyjnego [52] oraz opinią eksperta medycznego najczęściej odnotowywaną grupą zdarzeń niepożądanych leczenia z udziałem opioidów są zaburzenia żołądkowo-jelitowe (a wśród nich najczęstszymi są zaparcia oraz nudności/wymioty). Uciążliwość omawianych zdarzeń niepożądanych oraz ich klinicznie istotny wpływ na jakość życia chorych stosujących opioidy potwierdzili polscy eksperci w dziedzinie leczenia bólu biorący udział w badaniu ankietowym [41] oraz autorzy

publikacji dotyczących leczenia z udziałem opioidowych leków przeciwbólowych [37, 53, 54].

Wprowadzenie refundacji innowacyjnego, łączącego dwa mechanizmy działania (MOR i NRI) w jednej cząsteczce leku przeciwbólowego tj. tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu (preparat Palexia retard®), łączącego wysoką skuteczność i poprawę

tolerancji leczenia bólu przyczyni się do poprawy jakości życia pacjentów dzięki czemu większa grupa pacjentów będzie mogła kontynuować leczenie prowadzące do trwałego sukcesu terapeutycznego [8].

4. ANALIZA EKONOMICZNA TAPENTADOLU O PRZEDŁUŻONYM UWALNIANIU (PALEXIA RETARD®) W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z BÓLEM PRZEWLEKŁYM O DUŻYM NASILENIU, KTÓRY MOŻE BYĆ WŁAŚCIWIE OPANOWANY JEDYNIJE PO ZASTOSOWANIU OPIOIDOWYCH LEKÓW PRZECIWBÓLOWYCH

4.1. Metodyka

4.1.1. Cel analizy

Celem opracowania była ocena opłacalności zastosowania tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu (preparat Palexia retard®) w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym o dużym nasileniu, który może być właściwie opiany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych w porównaniu z oksykodonem o przedłużonym uwalnianiu.

Biorąc pod uwagę przyczynę bólu, dostępne opublikowane dowody naukowe w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa [6] oraz wnioskowane wskazania refundacyjne wyniki analizy zostały przedstawione oddzielnie dla przewlekłego bólu nowotworowego o dużym nasileniu i przewlekłego bólu nienowotworowego o dużym nasileniu, które mogą być właściwie opiane jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych.

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Stada Poland Sp. z o.o.*

4.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

Ocenę opłacalności stosowania tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu (preparat Palexia retard®) w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym o dużym nasileniu, który może być właściwie opiany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych wykonano w ramach analizy koszty-użyteczność (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*).

Ocena farmakoekonomiczna poprzedzona została analizą efektywności klinicznej, przeprowadzoną metodą przeglądu systematycznego [6]. Kryteria doboru danych w oparciu o schemat PICOS (populacja, interwencja, komparator, poszukiwane wyniki dotyczące efektów zdrowotnych, typ badań klinicznych) przyjęto zgodnie ze wspomnianym opracowaniem.

Populacja (P)

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z bólem przewlekłym o dużym nasileniu, który może być właściwie opiany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych. Wybrana populacja docelowa jest zgodna z populacją określoną w Charakterystyce Produktu Leczniczego Palexia retard® [3] oraz z populacją analizowaną w badaniach włączonych do analizy efektywności klinicznej [6].

Biorąc pod uwagę charakter bólu, dostępne opublikowane dowody naukowe w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa [6] oraz wnioskowane wskazania refundacyjne („Nowotwory złośliwe” oraz „Wszystkie zarejestrowane wskazania”) wyniki analizy ekonomicznej przedstawiono oddzielnie dla:

- dorosłych pacjentów z przewlekłym bólem nowotworowym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych;
- dorosłych pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych.

Interwencja (I)

Ocenianą interwencję stanowi tapentadol (preparat Palexia retard® w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu) – silnie działająca substancja przeciwbólowa z właściwościami agonisty receptora opioidowego μ i dodatkowymi właściwościami hamowania wychwytu zwrotnego noradrenaliny należący do grupy farmakoterapeutycznej: leki przeciwbólowe, opioidy, inne opioidy, kod ATC: N02AX06 [3].

Tapentadol jest pierwszym przedstawicielem nowej klasy farmakologicznej leków przeciwbólowych, zwanej MOR-NRI (agonista receptora opioidowego μ i inhibitor wychwytu zwrotnego noradrenaliny). Oba mechanizmy działania (MOR i NRI) uzupełniają się wzajemnie zapewniając skuteczność tapentadolu w leczeniu bólu nocyceptywnego i neuropatycznego. Na poziomie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) tapentadol hamuje przewodzenie impulsów bólowych poprzez aktywację pre- i postsynaptycznych receptorów opioidowych μ . Ponadto aktywuje zwrotny wychwyt noradrenaliny, zwiększając w ten sposób stężenie noradrenaliny w szczelinie synaptycznej i aktywuje receptory alfa 2 w błonie postsynaptycznej. Prowadzi to do zahamowania przewodzenia impulsów bólowych do wyższych partii OUN. Połączenie tych dwóch mechanizmów działania w jednej cząsteczce leku jest szczególnie korzystne w bólu mających komponentę nocyceptywną i neuropatyczną (np. silny ból przewlekły dolnego odcinka kręgosłupa, ból nowotworowy). Oba mechanizmy (MOR i NRI) działają synergistycznie, co przyczynia się do mniejszej częstości występowania działań niepożądanych w porównaniu z klasycznymi opioidami, takimi jak oksykodon [7, 8, 9].

Schemat dawkowania powinien być dostosowany indywidualnie do nasilenia dolegliwości bólowych, wcześniejszego doświadczenia w leczeniu oraz możliwości monitorowania pacjenta. Produkt leczniczy Palexia retard® powinien być stosowany dwa razy na dobę, co około 12 godzin. Rozpoczęcie terapii u pacjentów, którzy obecnie nie przyjmują opioidowych leków przeciwbólowych: pacjenci powinni rozpocząć leczenie, przyjmując dwa razy na dobę pojedynczą dawkę 50 mg tapentadolu w postaci tabletki o przedłużonym uwalnianiu [3].

Podczas zmiany z leków opioidowych na produkt leczniczy Palexia retard® i wybierania dawki początkowej, należy wziąć pod uwagę rodzaj uprzednio stosowanego leku, schemat jego dawkowania oraz dawkę dobową. Może to bowiem wymagać zastosowania większych dawek początkowych produktu leczniczego Palexia retard® u pacjentów, którzy aktualnie przyjmują

opiodowe leki przeciwbólne w porównaniu do pacjentów, którzy przed rozpoczęciem przyjmowania produktu leczniczego Palexia retard® wspomnianych leków nie przyjmowali [3].

Po rozpoczęciu terapii, dawkowanie powinno być dostosowywane indywidualnie do poziomu, który zapewnia właściwy efekt analgetyczny i minimalne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, pod ścisłą kontrolą ze strony lekarza [3].

W praktyce klinicznej (zgodnie z opinią ankietowanych ekspertów klinicznych) miareczkowanie tapentadolu najczęściej będzie odbywać się przy udziale preparatu o natychmiastowym uwalnianiu (preparat Palexia®) [3], gdzie po ustaleniu zapotrzebowania dobowego można zastosować preparat o przedłużonym/kontrolowanym uwalnianiu podawany dwa razy dziennie [7, 41].

Dawka leku powinna być dobierana indywidualnie w zależności od stopnia nasilenia bólu, stosowanej wcześniej terapii opioidami oraz możliwości monitorowania pacjenta. Dawka początkowa tapentadolu: tabletki o natychmiastowym uwalnianiu 50 mg przyjmowana co 4-6 godzin doustnie. Wyższe dawki początkowe mogą być konieczne u pacjentów z silnym bólem i powinny być szacowane w zależności od wcześniejszego zapotrzebowania na inne opioidy (o ile były stosowane). Dodatkowa dawka tapentadolu, jeżeli nie uzyskano satysfakcjonującej ulgi w bólu, może być przyjęta nie wcześniej niż po 1 godzinie od zażycia dawki początkowej. Miareczkowanie tapentadolu powinno być prowadzone do momentu uzyskania odpowiedniej ulgi w bólu lub wystąpienia objawów niepożądanych. Zalecana maksymalna dawka dobową wynosi 600 mg, gdyż dla wyższych dawek nie prowadzono badań klinicznych. Po ustaleniu zapotrzebowania dobowego można zastosować preparat o kontrolowanym uwalnianiu podawany dwa razy dziennie. Nagłe zaprzestanie podawania tapentadolu może wywołać objawy odstawienia, dlatego zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki leku aż do zupełnego wycofania [7].

Doświadczenie wynikające z badań klinicznych wykazało, że schemat dawkowania przy zwiększaniu po 50 mg tapentadolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu stosowanej dwa razy na dobę co 3 dni było właściwe do osiągnięcia adekwatnego łagodzenia bólu u większości pacjentów [3].

Zgodnie z aktualnym wykazem refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych: *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014r.* [57] preparat Palexia retard® nie jest obecnie refundowany.

Komparator (C)

Zgodnie z wytycznymi AOTM komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być „tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania terapeutycznego lub diagnostycznego, który w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiony przez ocenianą technologię” [1]. Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego. A zatem jako potencjalne komparatory rozważano w pierwszym rzędzie leki stosowane w aktualnej polskiej praktyce klinicznej w analizowanym wskazaniu podlegające finansowaniu ze środków publicznych. Powyższe podejście jest zgodne nie tylko z wytycznymi oceny technologii medycznych [1] ale również z wymogami ustawowymi [74]

i minimalnymi wymaganiami, jakie muszą spełniać analizy HTA zgodnie z właściwym rozporządzeniem Ministra Zdrowia [4].

Zasady leczenia bólu (zarówno nowotworowego jak i nienowotworowego) opierają się na trójstopniowej drabinie analgetycznej WHO, zgodnie z którą leczenie zaczyna się od pierwszego stopnia, a w przypadku braku ustąpienia lub nasilenia bólu przechodzi się do stopnia wyższego [12, 31, 37, 38]:

- I stopień drabiny: analgetyki nieopiodowe (np. paracetamol lub niesteroidowe leki przeciwzapalne) +/- ewentualnie leki uzupełniające (koanalgetyki);
- II stopień drabiny: słaby opioid (np. tramadol, kodeina, dihydrokodeina, morfina oraz oksykodon w niskich dawkach) + ewentualnie analgetyki nieopiodowe lub +/- leki uzupełniające (koanalgetyki);
- III stopień drabiny: silny opioid (np. tapentadol, morfina, oksykodon, fentanyl, buprenorfina, metadon) + ewentualnie analgetyki nieopiodowe lub +/- leki uzupełniające (koanalgetyki).

Zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi WHO leczenie od umiarkowanego do silnego bólu opiera się na stosowaniu silnych opioidów [39, 40]. Warty podkreślenia jest fakt, iż prawidłowe i dostępne leczenie bólu przewlekłego jest podstawowym humanitarnym prawem każdego chorego, co zostało jasno określone w *Deklaracji Montrealskiej International Association for the Study of Pain* z 2010r. W Deklaracji tej jednym z fundamentalnych punktów jest prawo każdego człowieka do dostępności leczenia bólu bez jakiegokolwiek dyskryminacji [39].

Uwzględniając wskazanie rejestracyjne ocenianej interwencji („Leczenie bólu przewlekłego o dużym nasileniu u osób dorosłych, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych” [3]) jako potencjalne komparatory dla tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu rozważano opioidowe leki przeciwbólowe. Biorąc pod uwagę fakt, iż tapentadol należy do silnych opioidów [3] (III stopień drabiny analgetycznej WHO) oraz stosowanie zaleceń praktyki klinicznej (dotyczących zarówno bólu nienowotworowego jak i nowotworowego) [12, 31, 37, 38] przyjęto, iż adekwatnym komparatorem dla ocenianej interwencji powinien być silny opioid o przedłużonym uwalnianiu. Potwierdziły to również wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród czołowych ekspertów w dziedzinie leczenia bólu w Polsce [41].

Zgodnie z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. [4] ocenianą technologię należy porównać z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną. Uwzględniając refundowane leki z grupy silnych opioidów, których forma podania jest zbieżna z formą podania tapentadolu (postacie stałe o przedłużonym/kontrolowanym uwalnianiu) do potencjalnych komparatorów dla tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu należą oksykodon o przedłużonym uwalnianiu oraz morfina o przedłużonym/zmodyfikowanym uwalnianiu.

Należy podkreślić, iż zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ [57] oksykodon o przedłużonym uwalnianiu refundowany jest zarówno we wskazaniu „Nowotwory złośliwe” jak i „We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach” (dla preparatu OxyContin: jest to wskazanie: Ból od umiarkowanego do silnego nasilenia, a dla preparatu Oxydolor: Silny ból, który wymaga leczenia

opiodowymi lekami przeciwbólowymi), natomiast wskazania refundacyjne morfiny w postaci tabletek o przedłużonym/zmodyfikowanym uwalnianiu obejmują jedynie część uwzględnionej w niniejszej analizie populacji docelowej (refundacja we wskazaniu „Nowotwory złośliwe”, pozostałe wskazania refundacyjne tej postaci morfiny obejmują „Neuralgię popółpaścową przewlekłą, Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchową dystrofię współczulną oraz typu II – kausalgię”).

Analiza najbardziej aktualnych danych o wartości refundacji cen preparatów oksykodonu i morfiny o przedłużonym/zmodyfikowanym uwalnianiu (dane dla okresu maj 2013 - kwiecień 2014) zaczerpnięte z załączników do Komunikatów DGL zamieszczonych na stronie internetowej Narodowego Funduszu Zdrowia [75] wskazała na wysokie zużycie preparatów ww. substancji, a tym samym ich stosowanie w polskiej praktyce klinicznej.

Zarówno oksykodon jak i morfina zalecane są do stosowania w bólu przewlekłym (nowotworowym, nienowotworowym) według:

- polskich wytycznych klinicznych [12, 13];
- zagranicznych wytycznych klinicznych (oksykodon [14, 15, 16, 17, 18, 19, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 30], morfina [14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29]).

Mając na uwadze standardy i wytyczne (polskie i zagraniczne) postępowania klinicznego w analizowanych wskazaniach, jak również wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród czołowych ekspertów w dziedzinie leczenia bólu w Polsce [41] oraz formę podania leku (postacie stałe o przedłużonym/kontrolowanym/modyfikowanym uwalnianiu), zarejestrowane wskazania do stosowania leku, refundację leku ze środków publicznych w Polsce, specyfikę problemu zdrowotnego, a także stopień wykorzystania leku (dane NFZ), jako ostateczne komparatory dla ocenianej interwencji wybrano:

- oksykodon o przedłużonym uwalnianiu;
- morfina o przedłużonym/zmodyfikowanym uwalnianiu.

W poniższej tabeli zestawiono szczegółowe argumenty, uzasadniające przyjęcie ww. terapii jako komparatory.

Tabela 1.
Wybrane komparatory (technologie opcjonalne) z uzasadnieniem

Wskazanie	Uzasadnienie
<p>Oksykodon o przedłużonym uwalnianiu (CR)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • refundowany w Polsce we wnioskowanym wskazaniu (zarówno w populacji pacjentów nowotworowych, jak i nienowotworowych); • stosowany w analizowanym wskazaniu (na podstawie danych z ChPL oraz opinii ekspertów medycznych uczestniczących w badaniu ankietowym); • lek z grupy silnych opioidów; • identyczna forma podania (postać stała - doustna, tabletką o przedłużonym uwalnianiu); • rekomendowany w wytycznych praktyki klinicznej polskich oraz zagranicznych w przedmiotowym wskazaniu; • jako lek z grupy silnych opioidów mogący zostać zastąpiony przez wnioskowaną interwencję (potwierdzone opinią ekspertów medycznych

Wskazanie	Uzasadnienie
<p>Morfina o przedłużonym uwalnianiu (CR)</p>	<ul style="list-style-type: none"> uczestniczących w badaniu ankietowym); często stosowany w Polsce w przedmiotowym wskazaniu; duży stopień wykorzystania (na podstawie danych NFZ); możliwość przeprowadzenia wiarygodnego, bezpośredniego porównania z wnioskowaną interwencją, na podstawie opublikowanych, randomizowanych badań klinicznych.
	<ul style="list-style-type: none"> częściowo refundowany w Polsce we wnioskowanym wskazaniu (zakres wskazań refundacyjnych morfiny o przedłużonym uwalnianiu: <i>Nowotowory złośliwe; Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Wielobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kauzalgia</i>); stosowany w analizowanym wskazaniu (na podstawie danych z ChPL); lek z grupy silnych opioidów; identyczna forma podania (postać stała - doustna, tabletki o przedłużonym uwalnianiu); rekomendowany w wytycznych praktyki klinicznej polskich oraz zagranicznych w przedmiotowym wskazaniu; lek z grupy silnych opioidów, który może zostać zastąpiony przez wnioskowaną interwencję (potwierdzone opinią ekspertów medycznych uczestniczących w badaniu ankietowym); najczęściej stosowany w Polsce w przedmiotowym wskazaniu; duży stopień wykorzystania (na podstawie danych NFZ); najtańszy w Polsce w przedmiotowym wskazaniu; możliwość przeprowadzenia bezpośredniego porównania z wnioskowaną interwencją w ograniczonym zakresie (okres obserwacji dotyczący porównania randomizowanego), na podstawie jednego opublikowanego, randomizowanego badania klinicznego.

W ramach analizy efektywności klinicznej [6] przeprowadzono wiarygodne porównanie tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu z oksykodonem o przedłużonym uwalnianiu w oparciu o odnalezione, opublikowane, randomizowane badania kliniczne [43, 44, 46, 47, 48, 49] oraz dostarczony przez Wnioskodawcę raport z badania klinicznego [redacted]

Natomiast w przypadku porównania tapentadol ER vs. morfina CR odnaleziono jedno, opublikowane, randomizowane badanie kliniczne Kress 2014 [42]. Powyższe badanie obejmowało: 2-tygodniową fazę miareczkowania (*titration period*) oraz 4-tygodniową fazę leczenia podtrzymującego (*maintenance period*) przewlekłego bólu nowotworowego. Istotnym jest jednak fakt, iż po 2 tygodniach titracji, pacjentów, którzy podczas ostatnich 3 dni tej fazy spełnili zdefiniowane ściśle kryteria stabilizacji (tj.: średnie natężenie bólu w skali NRS <5 pkt. oraz średnia dawka MOR_{IR} ≤ 20 mg/dzień), poddano powtórnej randomizacji oraz włączono do 4-tygodniowej fazy leczenia podtrzymującego. Osoby, które początkowo zostały poddane procesowi randomizacji do grupy TAP_{ER} oraz, które spełniły ww. kryteria, zostały poddane powtórnej randomizacji do grupy placebo lub do grupy TAP_{ER}. Natomiast, osoby początkowo zrandomizowane do grupy MOR_{CR} zostały w tej grupie pod warunkiem spełnienia ww. kryteriów. A zatem, dla TAP_{ER} vs MOR_{CR} podczas fazy leczenia podtrzymującego nie było porównania randomizowanego. W związku z powyższym ze względu na zastosowaną selekcję pacjentów pod kątem ich odpowiedzi w okresie miareczkowania, w przypadku porównania TAP_{ER} vs. MOR_{CR} w odniesieniu do 4-tygodniowej fazy leczenia podtrzymującego nie można zastosować typowych statystycznych kalkulacji a jedynie statystykę opisową. W praktyce oznacza to zatem, iż dane kliniczne, które mogłyby posłużyć do przeprowadzenia analizy ekonomicznej dla omawianego porównania dotyczą wyłącznie 2-tygodniowego okresu miareczkowania. Autorzy niniejszej analizy uznali zatem, iż

analiza ekonomiczna przeprowadzona przy zastosowaniu danych klinicznych z tak krótkiego okresu obserwacji dotyczącego czasu dostosowywania dawki (nie uwzględniającego okresu leczenia dawkami optymalnymi) nie byłaby wiarygodna. Co więcej, decydowanie o refundacji w oparciu o wyniki takiej analizy nie byłoby poparte rzetelnymi dowodami naukowymi.

W związku z powyższym niniejsza analiza ekonomiczna została przeprowadzona wyłącznie dla porównania tapentadol o przedłużonym uwalnianiu vs. oksykodon o przedłużonym uwalnianiu. Jest to zgodne z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. [4] o konieczności porównania ocenianej technologii z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a także z wytycznymi AOTM [1] w zakresie wyboru interwencji opcjonalnej zgodnej ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego stanowiącej tzw. istniejącą praktykę, która może zostać zastąpiona przez ocenianą technologię (co zostało potwierdzone wynikami badania ankietowego [41]).

Szczegółowy opis wyboru komparatora oraz charakterystyki interwencji opcjonalnych przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [5].

Efekty zdrowotne (O)

Przyjętą w niniejszej analizie miarą efektywności klinicznej są zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALYG; *ang. Quality Adjusted Life-Years Gained*). Wynikiem analizy jest inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR (*ang. Incremental Cost-Utility Ratio*) wyrażający koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jego jakość (QALYG) w przypadku leczenia z udziałem tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu (preparat Palexia retard®) zamiast leczenia z udziałem oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu.

4.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej

W oparciu o wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych [1] przewiduje się trzy strategie przeprowadzenia analizy ekonomicznej technologii medycznej:

1. Na podstawie wiarygodnej analizy ekonomicznej, badającej rozważany problem decyzyjny (np. wykonanej w innym kraju),
2. Na podstawie aktualnej i wiarygodnej analizy efektywności klinicznej (przeгляд systematyczny), wykonanej za granicą lub w Polsce,
3. Na podstawie opracowanej uprzednio przez wykonawcę analizy efektywności klinicznej.

Niniejsza analiza koszty-użyteczność została przeprowadzona na podstawie wcześniej wykonanej analizy efektywności klinicznej, przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego [6].

Modele służące przeprowadzeniu obliczeń sporządzone zostały na podstawie danych dotyczących wyników klinicznych zaczerpniętych z analizy efektywności klinicznej [6].

Danymi wejściowymi do modelu były:

- koszty porównywanych interwencji oraz kolejnej linii leczenia;

- koszty opieki nad pacjentem z bólem;
- koszty profilaktyki i leczenia zdarzeń niepożądanych ujętych w modelach;
- użyteczności stanów chorobowych ujętych w modelach;
- prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych w klinicznie istotny sposób wpływających na jakość życia pacjentów;
- prawdopodobieństwa przerwania leczenia z udziałem porównywanych opcji terapeutycznych oraz prawdopodobieństwa zgonu.

4.1.4. Perspektywa

Niniejszą analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) i świadczeniobiorcy. Przyjęcie powyższych perspektyw analizy jest zgodne z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 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* [4].

4.1.5. Horyzont czasowy

W analizie przyjęto następujące horyzonty czasowe:

- w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłym bólem nowotworowym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych przyjęto 4-tygodniowy horyzont czasowy, który jest zgodny z horyzontem badania *Imanaka 2013* [43] i podyktowany zaawansowaniem choroby podstawowej (wnioskowane wskazanie refundacyjne: *Nowotwory złośliwe*) oraz dostępnymi, opublikowanymi dowodami naukowymi w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa [6];
- w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych przyjęto 52-tygodniowy horyzont czasowy, który jest optymalnym czasem leczenia powyższego bólu wskazanym w badaniu ankietowym przeprowadzonym wśród czołowych polskich ekspertów w dziedzinie leczenia bólu i zgodnym z horyzontem badania klinicznego *Wild 2010* [44] stanowiącym próbę kliniczną o najdłuższym okresie obserwacji włączoną do analizy efektywności klinicznej [6].

Z uwagi na fakt, iż porównywane technologie nie wpływają na śmiertelność pacjentów z populacji docelowej, a wyniki i koszty tych technologii nie ujawniają się w ciągu całego życia chorego z przewlekłym bólem o dużym nasileniu, w niniejszej analizie nie przyjęto horyzontu dożywnotnego [1].

4.1.6. Dyskontowanie

Z uwagi na fakt, iż horyzonty niniejszej analizy ekonomicznej nie przekraczają roku, nie uwzględniono rocznej stopy dyskontowej zarówno w odniesieniu do kosztów jak i wyników zdrowotnych. Powyższe podejście jest zgodne z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 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* [4].

4.1.7. Technika analityczna

W celu oszacowania zużycia zasobów koniecznych dla uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego dla porównania: tapentadol o przedłużonym uwalnianiu *versus* oksykodon o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym bólem (nowotworowym i nienowotworowym) o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych przeprowadzono:

- Analizę koszty-konsekwencje, będącą zestawieniem kosztów i wyników zdrowotnych bez końcowej kalkulacji współczynnika użyteczności kosztów (ICUR);
- Analizę koszty-użyteczność (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*), której wynikiem jest inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR.

Jako miarę efektu zdrowotnego w analizie koszty-użyteczność przyjęto zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY).

Zgodnie z wynikami badań włączonych do analizy efektywności klinicznej [6], aktualnymi wytycznymi opracowanymi przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej z 2013 roku (PTOK 2013) [12], badaniem populacyjnym [52] oraz opinią eksperta medycznego w dziedzinie leczenia bólu [redacted] do najczęstszych zdarzeń niepożądanych leczenia z udziałem opioidów należą zaburzenia żołądkowo-jelitowe. [redacted]

[redacted] wymienione wyżej zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie leczenia opioidami w klinicznie istotny sposób wpływają na jakość życia pacjentów z bólem przewlekłym o dużym nasileniu (zarówno nowotworowym jak i nienowotworowym). Uciążliwość omawianych zdarzeń niepożądanych oraz ich wpływ na jakość życia chorych stosujących opioidy podkreślana jest również w publikacjach dotyczących leczenia z udziałem opioidowych leków przeciwbólowych [37, 53, 54]. Biorąc powyższe pod uwagę a także fakt, iż w badaniach klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii z udziałem tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu z technologią opcjonalną

[43, 44, 46, 47, 48, 50], stwierdzono istotne statystycznie różnice w prawdopodobieństwie wystąpienia ww. efektów zdrowotnych z zakresu bezpieczeństwa ocenionych w analizie efektywności klinicznej [6], wybór techniki koszty-użyteczność jest w pełni uzasadniony.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w bazach informacji medycznej w odniesieniu do pacjentów z przewlekłym bólem nowotworowym odnaleziono jedno pierwotne randomizowane badanie kliniczne *Imanaka 2013* [43] porównujące leczenie z udziałem tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu z leczeniem z udziałem oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu spełniające kryteria włączenia do analizy efektywności klinicznej [6]. Wyniki powyższej próby klinicznej zostały wykorzystane w niniejszej analizie w odniesieniu do pacjentów z bólem nowotworowym.

Natomiast w odniesieniu do pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym w wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w bazach informacji medycznej odnaleziono następujące próby kliniczne porównujące tapentadol o przedłużonym uwalnianiu z oksykodonem o przedłużonym uwalnianiu włączone do analizy efektywności klinicznej: *Etropolski 2011* [46] (horyzont 4 tygodni), *Afilalo 2010* [47] (horyzont 15 tygodni), *Buynak 2010* [48] (horyzont 15 tygodni) oraz *Wild 2013* [44] (horyzont 52 tygodnie).

W analizie podstawowej odnoszącej się do pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym wykorzystano wyniki badania *Wild 2013* [44], stanowiącego próbę kliniczną o najdłuższym horyzoncie zgodnym z optymalnym czasem leczenia omawianego schorzenia wskazanym przez polskich ekspertów medycznych w dziedzinie leczenia bólu uczestniczących w badaniu ankietowym [41]. Ponadto w analizach przeprowadzonych w odniesieniu do przewlekłego bólu nowotworowego i przewlekłego bólu nienowotworowego wykorzystano polskie dane kosztowe (stan na sierpień 2014 r.).

Wpływ kluczowych, „niepewnych” parametrów analizy (związanych z kosztami, efektami, metodyką i założeniami) na wyniki i wnioski oceniono w prostej analizie wrażliwości.

Przeprowadzono walidację wewnętrzną modeli w celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych do modeli, wprowadzając skrajne wartości parametrów i testując powtarzalność wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu równoważnych danych.

Ponadto, w ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu pacjentów z bólem przewlekłym. Strategię i diagram wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 5.1. W wyniku wyszukiwania odnaleziono cztery analizy ekonomiczne spełniające kryteria włączenia do przeglądu. Charakterystyki włączonych do przeglądu analiz ekonomicznych zamieszczono w rozdziale 5.1.2.

Walidacja zewnętrzna modelu, odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych obserwacyjnych badań klinicznych porównujących skuteczność i bezpieczeństwo komparatora z ocenianą interwencją w rozważanej populacji chorych.

4.2. Model decyzyjny

4.2.1. Opis modelu

W celu oceny opłacalności leczenia bólu przewlekłego o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych z zastosowaniem tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu z oksykodonom o przedłużonym uwalnianiu, skonstruowano modele ekonomiczne w programie *TreeAge Pro 2013*.

Modelewanie przeprowadzono oddzielnie w odniesieniu do przewlekłego bólu nowotworowego oraz przewlekłego bólu nienowotworowego w horyzontach:

- przewlekły ból nowotworowy o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych: 4 tygodnie;
- przewlekły ból nienowotworowy o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych: 52 tygodnie.

W modelach zastosowanych w analizie wykorzystane zostały międzynarodowe badania kliniczne (dane o efektach w zakresie bezpieczeństwa, dawkowanie porównywanych opcji terapeutycznych) oraz dane o zużytych zasobach (poza dawkowaniem porównywanych opcji terapeutycznych) i kosztach jednostkowych odpowiadających praktyce klinicznej w Polsce i polskim warunkom ekonomicznym. Wykorzystanie międzynarodowych danych klinicznych było możliwe, ponieważ w przeciwieństwie do danych ekonomicznych, wyniki badań klinicznych w przypadku większości chorób nie są uważane za specyficzne dla danego kraju. Potwierdzili to również eksperci medyczni biorący udział w przeprowadzonym badaniu ankietowym [41]

Przeprowadzona analiza efektywności klinicznej [6] wykazała brak statystycznie istotnych różnic między porównywanymi interwencjami w zakresie większości ocenianych punktów końcowych dotyczących skuteczności. W związku z powyższym w niniejszej analizie przyjęto, iż skuteczność tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu i oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu przewlekłego bólu o dużym nasileniu (nowotworowego i nienowotworowego), który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych jest porównywalna i skupiono się na efektach zdrowotnych dotyczących bezpieczeństwa omawianych opcji terapeutycznych. Przyjęte podejście jest zgodne z założeniami autorów odnalezionych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu pacjentów z bólem przewlekłym [58, 59, 60].

W obu modelach uwzględniono dane dotyczące wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych, gdyż zgodnie z danymi literaturowymi [12, 37, 52, 53, 54] oraz opinią ekspertów medycznych uczestniczących w przeprowadzonym badaniu ankietowym [41] ww. zdarzenia należą do najczęstszych i najbardziej uciążliwych, a zaparcia, nudności/wymioty w klinicznie istotny sposób wpływają na jakość życia pacjentów z rozważanej populacji.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W modelu ekonomicznym skonstruowanym w odniesieniu do przewlekłego bólu nienowotworowego o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych wyróżniono [Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[REDACTED]

Zgodnie z §5 ust. 2 pkt. 7 *Rozporządzenia o wymaganiach minimalnych* [4] skonstruowane modele ekonomiczne umożliwiają powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii.

W poniższych podrozdziałach przedstawiono założenia przyjęte w skonstruowanych modelach ekonomicznych.

4.2.2. Założenia modelu

4.2.2.1. Model skonstruowany w odniesieniu do przewlekłego bólu nowotworowego

Poniżej przedstawiono założenia przyjęte w modelu ekonomicznym skonstruowanym w odniesieniu do przewlekłego bólu nowotworowego o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych:

- W analizie przyjęto 4-tygodniowy horyzont czasowy, taki sam dla pomiaru kosztów, jak i wyników zdrowotnych. Przyjęty horyzont czasowy jest zgodny z horyzontem badania *Imanaka 2013* [43] i podyktowany zaawansowaniem choroby podstawowej (wnioskowane wskazanie refundacyjne: *Nowotwory złośliwe*) oraz dostępnymi, opublikowanymi dowodami naukowymi w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa [6].

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- W oszacowaniach obok kosztów porównywanych analgetyków, uwzględniono koszty opieki nad pacjentem z bólem nowotworowym, koszty profilaktyki i leczenia zaburzeń żołądkowo-

jelitowych oraz koszty kolejnej linii leczenia (mającej miejsce po przerwaniu leczenia z udziałem porównywanych interwencji).

- Ze względu na przyjęty horyzont czasowy, który nie przekracza roku, nie uwzględniono dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych [4].

4.2.2.2. Model skonstruowany w odniesieniu do przewlekłego bólu nienowotworowego

Poniżej przedstawiono założenia przyjęte w modelu ekonomicznym skonstruowanym w odniesieniu do przewlekłego bólu nienowotworowego o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych:

- W analizie przyjęto 52-tygodniowy horyzont czasowy, taki sam dla pomiaru kosztów, jak i wyników zdrowotnych. Przyjęty horyzont czasowy jest zgodny z horyzontem badania *Wild 2010* [44] (będącego RCT o najdłuższym okresie obserwacji spośród badań włączonych do analizy efektywności klinicznej [6]). Ponadto czołowi polscy eksperci w dziedzinie leczenia bólu uczestniczący w przeprowadzonym badaniu ankietowym [41] potwierdzili, iż optymalny czas leczenia przewlekłego bólu nienowotworowego o nasileniu dużym, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych sięga zwykle 12 miesięcy.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- W ramach analizy podstawowej dzienne zużycie porównywanych interwencji wyznaczono w oparciu o dane na temat ich zużycia przedstawione w randomizowanym badaniu klinicznym *Wild 2010* [44]. Biorąc pod uwagę, iż wspomniane dawkowanie dostosowane było do indywidualnych potrzeb pacjenta [44] przyjęto, iż wyznaczone dawki uwzględniają współczynnik *compliance*.
- W oszacowaniach obok kosztów porównywanych analgetyków, uwzględniono koszty opieki nad pacjentem z bólem nienowotworowym, koszty profilaktyki i leczenia zaburzeń żołądkowo-jelitowych (zaparcia, nudności/wymioty) oraz koszty kolejnej linii leczenia (mającej miejsce po przerwaniu leczenia z udziałem porównywanych interwencji).

[REDACTED]

- Ze względu na przyjęty horyzont czasowy, który nie przekracza roku, nie uwzględniono dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych [4].

4.2.3. Parametry modelu

4.2.3.1. Efekty zdrowotne i prawdopodobieństwa zdarzeń

4.2.3.1.1 Przewlekły ból nowotworowy

W procesie wyszukiwania odnaleziono 1 opublikowane, randomizowane badanie kliniczne *Imanaka 2013* [43] porównujące tapentadol o przedłużonym uwalnianiu z oksykodonom o przedłużonym uwalnianiu w populacji pacjentów z przewlekłym bólem nowotworowym. Powyższa próba kliniczna jest wieloośrodkowym, randomizowanym badaniem z 4-tygodniową fazą podwójnie zaślepionego leczenia, do którego włączono 343¹ pacjentów (średni wiek: TAP_{ER} 65,5; OXY_{CR} 64,9) rasy azjatyckiej z przewlekłym bólem nowotworowym o średnim wyjściowym poziomie natężenia bólu w skali NRS powyżej 5,5 pkt., który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych (zgodnie z polskimi wytycznymi [31, 36, 37] oraz opinią ekspertów medycznych biorących udział w przeprowadzonym badaniu ankietowym [41] NRS powyżej 5–6 punktów klasyfikuje nasilenie bólu jako duże). Należy podkreślić, iż >92% pacjentów włączonych do omawianego badania dotkniętych było nowotworem o wysokim stopniu zaawansowania, na co wskazywała obecność przerzutów.

W badaniu *Imanaka 2013* [43] testowano hipotezę o co najmniej porównywalnej skuteczności TAP_{ER} do OXY_{CR} (*non-inferiority*) w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego, jakim była mierzona w skali NRS średnia zmiana natężenia bólu po 4 tygodniach leczenia (ostatnie 3 dni leczenia) względem wartości wyjściowych. Zgodnie z jego wynikami można stwierdzić, iż w ocenie pierwszorzędowego punktu końcowego tapentadol o przedłużonym uwalnianiu jest interwencją lekową o co najmniej porównywalnej skuteczności do oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu [6, 43]. Przeprowadzona analiza efektywności klinicznej [6] wykazała brak statystycznie istotnych różnic między porównywanymi interwencjami w zakresie ocenianych efektów zdrowotnych dotyczących skuteczności. W związku z powyższym w niniejszej analizie przyjęto, iż skuteczność tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu i oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu przewlekłego bólu nowotworowego o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych jest porównywalna i skupiono się na efektach zdrowotnych dotyczących bezpieczeństwa omawianych opcji terapeutycznych.

Zgodnie z badaniami włączonymi do analizy efektywności klinicznej [6], aktualnymi wytycznymi opracowanymi przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej z 2013 roku (PTOK 2013) [12],

¹ 3 z nich nie przyjęło żadnej dawki leku, stąd zostali oni wyłączeni z analizy

wynikami badania populacyjnego [52] oraz opinią eksperta medycznego [redacted] najczęściej odnotowywaną grupą zdarzeń niepożądanych leczenia z udziałem opioidów są zaburzenia żołądkowo-jelitowe (a wśród nich najczęstszymi są zaparcia oraz nudności/wymioty). Uciążliwość omawianych zdarzeń niepożądanych oraz ich klinicznie istotny wpływ na jakość życia chorych stosujących opioidy (w tym chorych z bólem nowotworowym) [redacted]

[redacted] oraz autorzy publikacji dotyczących leczenia z udziałem opioidowych leków przeciwbólowych [37, 53, 54]. Biorąc pod uwagę powyższe w ramach niniejszej analizy skupiono się na bezpieczeństwie w zakresie wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych i ich wpływie na jakość życia chorych.

W niniejszej analizie wykorzystano dane na temat częstości wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych zaczerpnięte z badania *Imanaka 2013* [43]. Powyższe zaburzenia zakwalifikowano jako zdarzenia niepożądane pojawiające się (wcześniej nieobecne) lub nasilające się w czasie trwania leczenia (TEAEs – *treatment-emergent adverse events*). Zaburzenia żołądkowo-jelitowe były najczęściej pojawiającymi się zdarzeniami w 4-tygodniowym okresie leczenia. W poniższej tabeli przedstawiono wyznaczone na podstawie danych z badania *Imanaka 2013* [43] ryzyko względne wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych.

Tabela 2.
Dane na temat częstości i ryzyka względnego wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych (*Imanaka 2013* [43])

Interwencja	N	n	RR (95% CI)^	Źródła danych
TAP _{ER}	168	93	0,82 (0,69; 0,97)	[43, 6]
OXY _{CR}	172	116		

^wartości zaokrąglone; w kalkulacjach uwzględniono wartości z dokładnością do 6 miejsc po przecinku

Wyznaczone ryzyko względne wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych wykazało istotność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji. W związku z powyższym w niniejszej analizie skalkulowano prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych oddzielnie dla ramienia tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu oraz dla ramienia oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu w horyzoncie 4 tygodni. Wyniki zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3.
Prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych zastosowane w analizie ekonomicznej – przewlekły ból nowotworowy

Interwencja	Prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych
TAP _{ER}	[redacted]
OXY _{CR}	[redacted]

Natomiast prawdopodobieństwo braku wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych wyznaczono jako prawdopodobieństwo zdarzenia przeciwnego.

W niniejszej analizie oprócz częstości wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych uwzględniono ponadto częstość wystąpienia przerwania leczenia.

Danych na temat przerwania leczenia przewlekłego bólu nowotworowego o dużym nasileniu w ramieniu tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu oraz oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu dostarczyło badanie *Imanaka 2013* [43]. W celu uwzględnienia wszystkich przyczyn przerwania leczenia w analizie rozważono punkt końcowy: przerwanie leczenia (ogółem). W poniższej tabeli przedstawiono częstości oraz wyznaczone ryzyko względne wystąpienia omawianego punktu końcowego przy zastosowaniu porównywanych opcji terapeutycznych.

Tabela 4.
Dane na temat częstości i ryzyka względnego wystąpienia przerwania leczenia (*Imanaka 2013* [43])

Interwencja	N	n	RR (95% CI)^	Źródła danych
TAP _{ER}	168	55	1,15 (0,83; 1,58)	[43, 6]
OXY _{CR}	172	49		

^wartości zaokrąglone

Wyznaczone ryzyko względne przerwania leczenia nie wykazało istotności statystycznej, co pozwala na wnioskowanie o porównywalnej częstości przerwania leczenia (ogółem) w ramieniu tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu i oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu. W związku z powyższym w niniejszej analizie wyznaczono jednakowe, uśrednione dla obu ramion terapeutycznych, prawdopodobieństwo przerwania leczenia

. Zastosowane w modelu ekonomicznym prawdopodobieństwo wystąpienia przerwania leczenia (ogółem) w horyzoncie 4 tygodni przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5.
Prawdopodobieństwo wystąpienia przerwania leczenia (ogółem) zastosowane w analizie ekonomicznej – przewlekły ból nowotworowy

Interwencja	Prawdopodobieństwo wystąpienia przerwania leczenia (95% CI)^
TAP _{ER} / OXY _{CR}	

^wartości zaokrąglone; w kalkulacjach uwzględniono wartości z dokładnością do 6 miejsc po przecinku

Prawdopodobieństwo braku wystąpienia przerwania leczenia wyznaczono jako prawdopodobieństwo zdarzenia przeciwnego.

W niniejszej analizie uwzględniono także prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu pacjenta onkologicznego dotkniętego bólem przewlekłym. W poniższej tabeli zaprezentowano ryzyko względne wystąpienia zgonu wyznaczone na podstawie danych z badania *Imanaka 2013* [43].

Tabela 6.
Dane na temat częstości i ryzyka względnego wystąpienia zgonu (*Imanaka 2013* [43])

Interwencja	N	n	RR (95% CI)^	Źródła danych
TAP _{ER}	168	30	1,01 (0,64; 1,60)	[43, 6]

Interwencja	N	n	RR (95% CI)^	Źródła danych
OXY _{CR}	172	30		

^wartości zaokrąglone

W obu porównywanych grupach terapeutycznych odnotowano stosunkowo wysoką częstość zgonów, co związane było ze stopniem zaawansowania choroby nowotworowej (ponad 92% chorych włączonych do badania to pacjenci z nowotworem z przerzutami, a przyczyną ok. 80% zgonów była progresja choroby). Wyznaczone ryzyko względne wystąpienia zgonu nie wykazało istotności statystycznej, a zatem w niniejszej analizie przyjęto jednakowe prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu w obu porównywanych ramionach terapeutycznych w horyzoncie 4 tygodni. W celu wyznaczenia uśrednionego dla obu porównywanych interwencji prawdopodobieństwa zgonu przeprowadzono

[REDACTED]

[REDACTED] Zastosowane w modelu ekonomicznym prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu w horyzoncie 4 tygodni przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7.
Prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu zastosowane w analizie ekonomicznej – przewlekły ból nowotworowy

Interwencja	Prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu (95% CI)^
TAP _{ER} / OXY _{CR}	[REDACTED]

^wartości zaokrąglone; w kalkulacjach uwzględniono wartości z dokładnością do 6 miejsc po przecinku

Prawdopodobieństwo braku wystąpienia zgonu wyznaczono jako prawdopodobieństwo zdarzenia przeciwnego.

4.2.3.1.2 Przewlekły ból nienowotworowy

W procesie wyszukiwania dla porównania tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu z oksykodonem o przedłużonym uwalnianiu w populacji pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym odnaleziono i włączono do analizy efektywności klinicznej [6]:

- 1 randomizowane opublikowane badanie kliniczne w krótkim okresie obserwacji (4 tygodnie): *Etropolski 2011* [46];
- 2 randomizowane, opublikowane badania kliniczne w średnim okresie obserwacji (15 tygodni): *Afilalo 2010* [47], *Buynak 2010* [48];

[REDACTED]

- 1 randomizowane opublikowane badanie kliniczne w długim okresie obserwacji (52 tygodnie): *Wild 2010* [44].

W niniejszej analizie za podstawowe kryteria doboru danych klinicznych przyjęto: okres obserwacji badania włączonego do analizy efektywności klinicznej, wielkość próby analizowanej w takim badaniu oraz zakres dostępnych danych klinicznych możliwych do wykorzystania w procesie modelowania. W związku z powyższym z uwagi na krótki okres obserwacji próby *Etropolski 2011* [46] (zbyt krótki w odniesieniu do pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym) oraz wynikający z niego ograniczony zakres danych w procesie modelowania nie posłużono się uzyskanymi w ww. badaniu rezultatami.

Kierując się wymienionymi wyżej kryteriami w analizie podstawowej posłużono się wynikami 52-tygodniowego badania *Wild 2010* [44]. Powyższa próba kliniczna jest wieloośrodkowym, randomizowanym badaniem, do którego włączono 1121² pacjentów (w średnim wieku TAP_{ER}: 56,8; OXY_{CR}: 58,1) z przewlekłym bólem nienowotworowym o średnim wyjściowym poziomie natężenia bólu w skali NRS równym 7,6 pkt., który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych (zgodnie z polskimi wytycznymi [31, 36, 37] oraz opinią ekspertów medycznych biorących udział w przeprowadzonym badaniu ankietowym [41] NRS powyżej 5–6 punktów klasyfikuje nasilenie bólu jako duże). Badanie obejmowało 5 faz: 14-dniowa faza skryningu (do 14 dni od momentu podpisania zgody na udział w badaniu), faza *wash-out* (3 do 7 dni przed procedurą randomizacji); 1-tygodniowa faza miareczkowania, 51-tygodniowa faza leczenia podtrzymującego (ang. *maintenance period*), okres *follow-up* trwający 4 dni po zakończeniu leczenia oraz od 10-14 dni obserwacji telefonicznej. Przedstawione przez autorów badania wyniki dotyczyły 52 tygodni (faza miareczkowania + faza leczenia podtrzymującego).

Przeprowadzona w oparciu o wyniki badania *Wild 2010* [44] analiza efektywności klinicznej [6] wykazała brak statystycznie istotnych różnic między porównywanymi interwencjami w zakresie ocenianych efektów zdrowotnych dotyczących skuteczności. Oznacza to, że leczenie tapentadolem o przedłużonym uwalnianiu w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym o dużym nasileniu jest terapią o porównywalnej skuteczności względem interwencji alternatywnej polegającej na leczeniu oksykodonem o przedłużonym uwalnianiu.

W związku z powyższym w niniejszej analizie skupiono się na efektach zdrowotnych dotyczących bezpieczeństwa omawianych opcji terapeutycznych.

Podobnie jak w przypadku przewlekłego bólu nowotworowego w niniejszej analizie uwzględniono dane dotyczące zaburzeń żołądkowo-jelitowych. Zwrócono uwagę na te spośród nich, które pojawiają się najczęściej podczas terapii z udziałem opioidów i mają klinicznie istotny wpływ na jakość życia pacjentów z rozważanej populacji.

Wyniki opublikowanych badań klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej [6] wykazały, iż najczęstszymi zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi, które pojawiały się w analizowanych próbach pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym o dużym nasileniu były zaparcia, nudności i wymioty. Podobne wnioski płyną z badania populacyjnego przeprowadzonego wśród chorych z przewlekłym bólem nienowotworowym [52]. Potwierdził to również ekspert medyczny [REDACTED]

[REDACTED] wymienione wyżej zdarzenia

² 4 z nich nie przyjęło żadnej dawki leku, stąd zostali oni wyłączeni z analizy

niepożądane pojawiające się w trakcie leczenia opioidami w klinicznie istotny sposób wpływają na jakość życia pacjentów z bólem przewlekłym o dużym nasileniu (zarówno nienowotworowym jak i nowotworowym). Uciążliwość omawianych zdarzeń niepożądanych oraz ich wpływ na jakość życia chorych stosujących opioidy podkreślana jest również w publikacjach dotyczących leczenia z udziałem opioidowych leków przeciwbólowych [37, 53, 54].

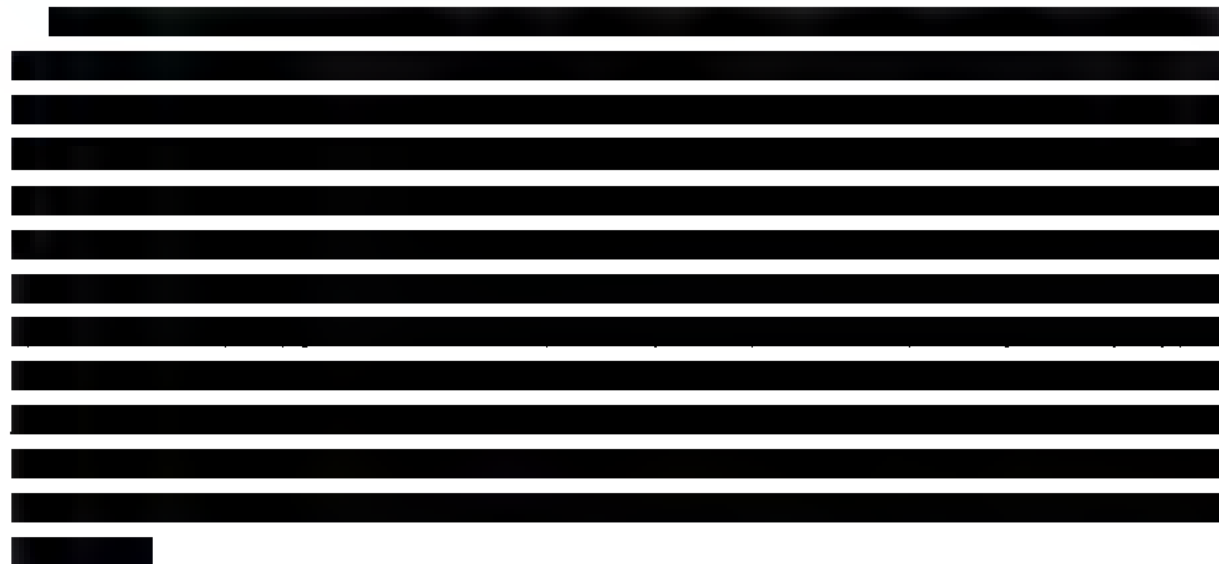
W poniższej tabeli przedstawiono wyznaczone na podstawie danych z badania *Wild 2010* [44] ilorazy szans oraz ryzyka względne wystąpienia zaparć, nudności i wymiotów.

Tabela 8.
Dane na temat częstości, ilorazu szans i ryzyka względnego wystąpienia zaparć, nudności, wymiotów (*Wild 2010* [44])

Zdarzenie niepożądane	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI) [^]	Źródła danych
Zaparcia	TAP_{ER}	894	202 (22,6)	0,47 (0,34; 0,64)	0,59 (0,48; 0,72)	[44, 6]
	OXY_{CR}	223	86 (38,6)			
Nudności	TAP_{ER}	894	162 (18,1)	0,45 (0,32; 0,63)	0,55 (0,43; 0,69)	
	OXY_{CR}	223	74 (33,2)			
Wymioty	TAP_{ER}	894	63 (7,0)	0,49 (0,3; 0,8)	0,52 (0,35; 0,79)	
	OXY_{CR}	223	30 (13,5)			

[^]wartości zaokrąglone; w kalkulacjach uwzględniono wartości z dokładnością do 6 miejsc po przecinku

Wyznaczone ilorazy szans oraz ryzyka względne wystąpienia zaparć, nudności i wymiotów wykazały istotność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji.



Biorąc pod uwagę przedstawione w Tabeli 8 wyniki wskazujące na statystycznie znamienne różnice między analizowanymi interwencjami w zakresie częstości rozważanych zdarzeń niepożądanych w niniejszej analizie skalkulowano prawdopodobieństwa wystąpienia zaparć i nudności/wymiotów oddzielnie dla ramienia tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu oraz dla ramienia oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu.

Autorzy badania Wild 2010 [44] w swojej publikacji dla każdej z porównywanych interwencji przedstawili wykresy obrazujące czas do pierwszego wystąpienia zapać, nudności oraz wymiotów wykazując w tym zakresie statystycznie istotne różnice między tapentadolem o przedłużonym uwalnianiu i oksykodonem o natychmiastowym uwalnianiu ($p < 0,001$). W związku z powyższym w niniejszej analizie wyznaczono zmienne w czasie prawdopodobieństwa wystąpienia zapać i nudności/wymiotów

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted content]

[Redacted content]



[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

W niniejszej analizie oprócz częstości wystąpienia zapańc oraz nudności/wymiotów uwzględniono ponadto częstość wystąpienia przerwania leczenia (z powodu zapańc, z powodu nudności/wymiotów).

W poniższej tabeli przedstawiono wyznaczone na podstawie danych z badania *Wild 2010* [44] ilorazy szans oraz ryzyka względne wystąpienia przerwania leczenia z powodu zapańc oraz z powodu nudności/wymiotów.

Tabela 10.
Dane na temat częstości, ilorazu szans i ryzyka względnego wystąpienia przerwania leczenia z powodu zapańc oraz nudności/wymiotów (*Wild 2010* [44])

Przerwanie leczenia	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI) [^]	Źródło danych
Z powodu zapańc	TAP_{ER}	202*	14** (6,9)	0,33 (0,14; 0,76)	0,37 (0,19; 0,72)	[44]
	OXY_{CR}	86*	16** (18,6)			
Z powodu nudności/wymiotów	TAP_{ER}	162#	53** (32,7)	0,37 (0,20; 0,68)	0,58 (0,43; 0,78)	
	OXY_{CR}	74#	42** (56,8)			

*liczba chorych, którzy doświadczyli zapańc

**obliczono na podstawie dostępnych danych

#liczba chorych, którzy doświadczyli nudności/wymiotów

[^]wartości zaokrąglone; w kalkulacjach uwzględniono wartości z dokładnością do 6 miejsc po przecinku

Wyznaczone ilorazy szans oraz ryzyka względne wystąpienia przerwania leczenia z powodu zapańc oraz z powodu nudności/wymiotów wykazały istotność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji. W związku z powyższym w niniejszej analizie skalkulowano prawdopodobieństwa

wystąpienia przerwania leczenia z powodu ww. zdarzeń niepożądanych oddzielnie dla ramienia tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu oraz dla ramienia oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu. Zastosowano przy tym przedstawione wyżej ryzyka względne. Wyniki (odnoszące się do horyzontu 52 tygodni zgodnego z horyzontem badania klinicznego Wild 2010 [44]) zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11.
Roczne prawdopodobieństwa wystąpienia przerwania leczenia (z powodu zapań, z powodu nudności/wymiotów) (Wild 2010 [44]) – przewlekły ból nienowotworowy

Przerwanie leczenia	Interwencja	Roczne prawdopodobieństwo wystąpienia przerwania leczenia [^]
Z powodu zapań	TAP _{ER}	[redacted]
	OXY _{CR}	[redacted]
Z powodu nudności/wymiotów	TAP _{ER}	[redacted]
	OXY _{CR}	[redacted]

[^]wartości zaokrąglone; w kalkulacjach uwzględniono wartości niezaokrąglone

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	

[redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	

W celu pełnego ujęcia kwestii przerwania leczenia w niniejszej analizie uwzględniono również częstość wystąpienia przerwania leczenia z powodu innych zdarzeń niepożądanych oraz z innych przyczyn. W poniższej tabeli przedstawiono wyznaczone na podstawie danych z badania Wild 2010 [44] ilorazy szans oraz ryzyka względne wystąpienia przerwania leczenia z powodu innych zdarzeń niepożądanych oraz z innych przyczyn.

Tabela 16.
Dane na temat częstości, ilorazu szans i ryzyka względnego wystąpienia przerwania leczenia z powodu innych zdarzeń niepożądanych i innych przyczyn (Wild 2010 [44])

Przerwanie leczenia	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI) [^]	Źródło danych
Z powodu innych zdarzeń niepożądanych	TAP _{ER}	894	136 (15,2)	1,49 (0,93; 2,47)	1,41 (0,95; 2,13)	[44]
	OXY _{CR}	223	24 (10,8)			
Z innych przyczyn	TAP _{ER}	894	278 (31,1)	1,15 (0,82; 1,61)	1,10 (0,88; 1,39)	
	OXY _{CR}	223	63 (28,3)			

[^]wartości zaokrąglone; w kalkulacjach uwzględniono wartości z dokładnością do 6 miejsc po przecinku

Wyznaczone ryzyko względne przerwania leczenia z powodu innych zdarzeń niepożądanych oraz ryzyko względne przerwania leczenia z innych przyczyn (patrz Tabela 10) nie wykazały istotności statystycznej, co pozwala na wnioskowanie o porównywalnych częstościach przerwania leczenia (z powodu innych AEs, z innych przyczyn) w ramieniu tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu i oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu. W związku z powyższym w niniejszej analizie wyznaczono jednakowe, uśrednione dla obu ramion terapeutycznych, prawdopodobieństwa

przerwania leczenia z ww. powodów [redacted]

[redacted]

W tabeli poniżej przedstawiono prawdopodobieństwa wystąpienia przerwania leczenia z powodu innych zdarzeń niepożądanych oraz z innych przyczyn w horyzoncie badania klinicznego Wild 2010 [44] (52 tygodni).

Tabela 17.
Roczne prawdopodobieństwa wystąpienia przerwania leczenia (z powodu innych zdarzeń niepożądanych, z innych przyczyn) (Wild 2010 [44]) – przewlekły ból nienowotworowy

Przerwanie leczenia	Interwencja	Roczne prawdopodobieństwo wystąpienia przerwania leczenia (95% CI)^
Z powodu innych zdarzeń niepożądanych	TAP _{ER} / OXY _{CR}	[redacted]
Z innych przyczyn	TAP _{ER} / OXY _{CR}	[redacted]

^wartości zaokrąglone; w kalkulacjach uwzględniono wartości z dokładnością do 6 miejsc po przecinku

[redacted]

Tabela 18.
Prawdopodobieństwa wystąpienia przerwania leczenia (z powodu innych zdarzeń niepożądanych, z innych przyczyn) zastosowane w analizie ekonomicznej – przewlekły ból nienowotworowy

Przerwanie leczenia	Interwencja	[redacted]
Z powodu innych zdarzeń niepożądanych	TAP _{ER} / OXY _{CR}	[redacted]

Przerwanie leczenia	Interwencja	
Z innych przyczyn	TAP _{ER} / OXY _{CR}	

^wartości zaokrąglone; w kalkulacjach uwzględniono wartości niezaokrąglone

W niniejszej analizie prawdopodobieństwa braku wystąpienia przerwania leczenia (z powodu zaparć, z powodu nudności/wymiotów, z powodu innych AEs oraz z innych przyczyn) wyznaczono jako prawdopodobieństwa zdarzeń przeciwnych.

Podobnie jak w przypadku przewlekłego bólu nowotworowego w modelu skonstruowanym dla przewlekłego bólu nienowotworowego uwzględniono wystąpienie zgonów. W badaniu Wild 2010 [44], którego efekty uwzględniono w ramach analizy podstawowej nie odnotowano wystąpienia zgonów w porównywanych ramionach terapeutycznych

4.2.3.2. Koszty jednostkowe i zużycie zasobów

W celu obliczenia kosztów porównywanych w analizie terapii, przyjęto perspektywę płatnika publicznego za usługi zdrowotne (NFZ) oraz perspektywę wspólną (NFZ i świadczeniobiorcy).

W analizie kosztów uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- Koszty leczenia bólu przewlekłego o dużym nasileniu z udziałem tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu (preparat Palexia retard®);
- Koszty leczenia bólu przewlekłego o dużym nasileniu z udziałem oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu;
- Koszty kolejnej linii leczenia z udziałem refundowanych silnych opioidów:
 - przewlekły ból nowotworowy: buprenorfina w postaci systemu transdermalnego i tabletek podjęzykowych, fentanyl w postaci systemu transdermalnego, metadon w postaci syropu, morfina w postaci tabletek o przedłużonym/zmodyfikowanym uwalnianiu oraz w postaci roztworu do wstrzykiwań;
 - przewlekły ból nienowotworowy: buprenorfina w postaci systemu transdermalnego i tabletek podjęzykowych, morfina w postaci roztworu do wstrzykiwań.
- Koszty opieki nad pacjentem z bólem przewlekłym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych (koszty leczenia hospicyjnego (przewlekły ból nowotworowy), koszty leczenia ambulatoryjnego (przewlekły ból nowotworowy i nienowotworowy), koszty świadczeń lekarza podstawowej opieki zdrowotnej (przewlekły ból nowotworowy i nienowotworowy));
- Koszty profilaktyki i leczenia zdarzeń niepożądanych należących do zaburzeń żołądkowo-jelitowych (koszty leków, koszty ambulatoryjnej opieki nad pacjentem z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi).

Wyceny monetarnej omawianych zasobów dokonano na podstawie taryfikatorów opłat Narodowego Funduszu Zdrowia oraz Ministerstwa Zdrowia (dotyczących usług medycznych oraz leków), zgodnie z przyjętą perspektywą analizy. Koszty oszacowano metodą kosztów ogólnych.

W odniesieniu do komparatora oraz silnych opioidów stosowanych w ramach kolejnej linii leczenia uwzględniono koszty wyłącznie leków refundowanych. Biorąc pod uwagę przewlekły charakter rozważanej jednostki chorobowej, podejście takie jest w pełni uzasadnione (chorzy dotknięci chorobą podstawową oraz bólem przewlekłym nie mogą sobie zwykle pozwolić na kosztowną terapię z udziałem nier refundowanych leków przeciwbólowych).

W celu wyznaczenia kosztów jednostkowych uwzględnionych zasobów posłużono się następującymi źródłami danych:

- Koszty leczenia z udziałem tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu oszacowano na podstawie cen zbytu netto oraz udziałów poszczególnych opakowań preparatu Palexia retard® podanych przez Zleceniodawcę (*Stada Poland Sp. z o. o.*);
- Koszty oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu wyznaczono w oparciu o ceny refundowanych preparatów zawierających ww. substancję czynną zamieszczone w *Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2014 r. we wskazaniach: „Nowotwory złośliwe” (dotyczy przewlekłego bólu nowotworowego) i „We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach” (dotyczy przewlekłego bólu nienowotworowego) oraz ich udziały w refundacji tej substancji w okresie maj 2013-kwiecień 2014 wyznaczone na podstawie danych zawartych w załącznikach do Komunikatów DGL [75];*
- Koszty kolejnej linii leczenia z udziałem silnych opioidów (przewlekły ból nowotworowy: buprenorfina w postaci systemu transdermalnego i tabletek podjęzykowych, fentanyl w postaci systemu transdermalnego, metadon w postaci syropu, morfina w postaci tabletek o przedłużonym/zmodyfikowanym uwalnianiu oraz w postaci roztworu do wstrzykiwań; przewlekły ból nienowotworowy: buprenorfina w postaci systemu transdermalnego i tabletek podjęzykowych, morfina w postaci roztworu do wstrzykiwań) wyznaczono w oparciu o uzależnione od wskazań refundacyjnych ceny refundowanych preparatów zawierających ww. substancje czynne zamieszczone w *Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2014 r.* oraz ich udziały w refundacji silnych opioidów (oddzielnie w ramach bólu nowotworowego i nienowotworowego) w okresie maj 2013-kwiecień 2014 wyznaczone na podstawie danych zawartych w załącznikach do Komunikatów DGL [75];
- Koszty opieki paliatywnej i leczenia hospicyjnego wyznaczono w oparciu o obowiązujące jednostki rozliczeniowe świadczeń w poradni medycyny paliatywnej, oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym oraz hospicjum domowym przedstawione w *Katalogu świadczeń w opiece paliatywnej i hospicyjnej* stanowiącym załącznik nr 1 do Zarządzenia

nr 73/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 9 grudnia 2013 roku [67] oraz średnią wartość porady w poradni medycyny paliatywnej, osobodnia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym oraz hospicjum domowym w wysokości, odpowiednio 34,88 PLN, 213,52 PLN oraz 41,97 PLN (na podstawie „Informatora o umowach na rok 2014” [71]).

- Koszty leczenia ambulatoryjnego wyznaczono w oparciu o *Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych* oraz *Charakterystykę grup ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych* stanowiących, załącznik nr 5a oraz załącznik nr 7 do Zarządzenia Nr 82/2013/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 17 grudnia 2013 r. [68, 69] oraz wycenę punktu w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej w zakresie: leczenia bólu (w wysokości 8,77 PLN) onkologii (w wysokości 10,03 PLN), neurologii (w wysokości 8,94 PLN), ortopedii i traumatologii narządu ruchu (w wysokości 8,96 PLN) - na podstawie „Informatora o umowach na rok 2014” [71].
- Koszty świadczeń lekarza podstawowej opieki zdrowotnej wyznaczono w oparciu o Zarządzenie Nr 69/2013/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 27 listopada 2013 r. [70] oraz zawartą w Załączniku Nr 1 do ww. Zarządzenia roczną stawkę kapitulacyjną przypadającą na jednego pacjenta (96 PLN), korygowaną współczynnikiem odpowiednim do grupy wiekowej świadczeniobiorcy (na podstawie średniego wieku pacjentów w badaniach *Imanaka 2013* [43] oraz *Wild 2010* [44], *Afilalo 2010* [47] i *Buynak 2010* [48]).
- Koszty leków stosowanych w ramach profilaktyki i leczenia zaburzeń żołądkowo-jelitowych wpływających w klinicznie istotny sposób na jakość życia pacjenta z przewlekłym bólem (tj. zaparcie, nudności/wymiotów) zaczerpnięto z Indeksu Leków portalu Medycyna Praktyczna [72].

Pomiar zużycia zasobów przeprowadzony został metodą kosztów ogólnych przy użyciu następujących źródeł danych oraz założeń:

- Dawkowanie tapentadolu ER oraz oksykodonu CR w leczeniu przewlekłego bólu nowotworowego o dużym nasileniu przyjęto za zgodne z dawkowaniem zastosowanym w randomizowanym badaniu klinicznym *Imanaka 2013* [43]. Natomiast dawkowanie technologii porównywanych w leczeniu przewlekłego bólu nienowotworowego o dużym nasileniu wyznaczono w oparciu o dane z randomizowanego badania klinicznego *Wild 2010* [44]. Powyższe próby kliniczne [43, 44] zostały włączone do analizy efektywności klinicznej [6]. W odniesieniu do przewlekłego bólu nowotworowego w ramach analizy podstawowej uwzględniono całkowite dzienne dawki (ang. *total daily doses, TDDs*) wyrażone medianami wartości średnich zaczerpnięte z badania *Imanaka 2013* [43], zaś w analizie wrażliwości przetestowano TDDs w postaci median wartości modalnych [43]. Natomiast w odniesieniu do przewlekłego bólu nienowotworowego przyjęto zaczerpnięte z badania *Wild 2010* [44] ustalone dzienne dawki TAP_{ER} i OXY_{CR} podawane pacjentom w 1-3 dniu okresu miareczkowania, maksymalne terapeutyczne dobowe dawki w 4-7 dniu tego okresu oraz ustabilizowane dawki dla okresu 5-52 tygodni. W oparciu o powyższe dane wyznaczono średnie dzienne dawki tapentadolu ER i oksykodonu CR w okresie 2-4 tygodni.

Z uwagi na fakt, iż w analizie rozważono dostosowane do indywidualnych potrzeb pacjenta, uśrednione dawkowanie zaczerpnięte z badań klinicznych [43, 44] przyjęto, iż uwzględnia ono stopień dyscypliny terapeutycznej pacjentów (współczynnik *compliance*).

- W oparciu o wytyczne kliniczne [12, 40] oraz opinię eksperta medycznego [redacted] dawkowanie silnych opioidów uwzględnionych w ramach kolejnej linii leczenia (po przerwaniu leczenia z udziałem jednej z porównywanych opcji terapeutycznych) przyjęto jako ekwiwalentyczne w stosunku do uprzednio stosowanej dawki tapentadolu ER bądź oksykodonu CR (przy zastosowaniu powszechnie używanych, rekomendowanych przez wytyczne współczynników dawek równoważnych opioidów [12, 18, 31, 32]), [redacted] zgodnie z wytycznymi [12, 40] zastosowano jej średnie obniżenie o 1/3.
- Odsetki pacjentów objętych opieką w związku z leczeniem przewlekłego bólu (nowotworowego bądź nienowotworowego) o dużym nasileniu (w ramach hospicjum stacjonarnego, hospicjum domowego, w poradni leczenia bólu, poradni onkologicznej, poradni neurologicznej, poradni chirurgii urazowo-ortopedycznej, świadczeń lekarza poz) wyznaczono [redacted] z odpowiedzi ekspertów medycznych w dziedzinie leczenia bólu uczestniczących w przeprowadzonym badaniu ankietowym [41].

[redacted] Standardowe postępowanie profilaktyczne oraz schematy leczenia stosowanego w przypadku wystąpienia zaparć, nudności/wymiotów (stosowane leki oraz ich postać, średnie dobowe dawki, czas terapii) przyjęto zgodnie z wynikami przeprowadzonego badania ankietowego [41]. [redacted]

- Przyjęto, iż koszty analgetyków (tapentadol ER, oksykodon CR, opioidy w ramach kolejnej linii leczenia), koszty opieki nad pacjentem z przewlekłym bólem nowotworowym oraz koszty profilaktyki i leczenia zdarzeń niepożądanych (koszty leków i opieki nad pacjentem ze zdarzeniami niepożądanymi) wliczone są w koszt osobodnia pacjenta z przewlekłym bólem nowotworowym przebywającego w hospicjum stacjonarnym [33], zaś doliczono je dodatkowo w przypadku chorych korzystających ze świadczeń ambulatoryjnych oraz świadczeń lekarza poz. W odniesieniu do pacjentów z przewlekłym bólem nowotworowym leczonych w ramach hospicjum domowego nie uwzględniono dodatkowo kosztów opieki nad pacjentem ze zdarzeniami niepożądanymi przyjmując, iż otrzyma on odpowiednią opiekę w ramach świadczeń hospicjum domowego. Natomiast z uwagi na fakt, iż koszty analgetyków oraz leków stosowanych w profilaktyce i leczeniu zaburzeń żołądkowo-jelitowych nie są zapewniane pacjentowi w ramach kosztu osobodnia w hospicjum domowym [33], zostały one doliczone takiemu pacjentowi.

W poniższych podrozdziałach przedstawiono oraz oszacowano bezpośrednie koszty medyczne z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia oraz perspektywy wspólnej, które wykorzystano w dalszej części analizy.

4.2.3.2.1 Wnioskowane warunki objęcia refundacją preparatu Palexia retard®

Poniżej przedstawiono wnioskowane warunki objęcia refundacją preparatu Palexia retard®.

Tabela 19.
Wnioskowane warunki objęcia refundacją preparatu Palexia retard®

Parametr	Warunki objęcia refundacją	
	Wskazanie: Nowotwory złośliwe	Wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach
Kategoria dostępności refundacyjnej	Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych	
Poziom odpłatności	[REDACTED]	[REDACTED]
Grupa limitowa	[REDACTED]	
Proponowana cena zbytu netto	Palexia retard®, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg, 60 tabl.: [REDACTED] Palexia retard®, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg, 60 tabl.: [REDACTED] Palexia retard®, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg, 60 tabl.: [REDACTED] Palexia retard®, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg, 60 tabl.: [REDACTED] Palexia retard®, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 250 mg, 60 tabl.: [REDACTED]	
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	patrz rozdział 4.2.3.2.2	patrz rozdział 4.2.3.2.2

*Preparat Palexia retard® spełnia wszystkie wymagania niezbędne [REDACTED]

**biorąc pod uwagę art. 15 ustawy refundacyjnej [74] tapentadolu [REDACTED]

[Redacted text block]

4.2.3.2.2 Proponowany instrument dzielenia ryzyka

[Redacted text block]

[REDACTED]

4.2.3.2.3 Koszty leczenia z udziałem preparatu Palexia retard®

W sytuacji wprowadzenia refundacji preparatu Palexia retard® w ramach *Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych analizowany lek będzie refundowany we wskazaniu: „*Nowotwory złośliwe*” oraz „*We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach*”.

Poniższa tabela przedstawia wyznaczenie cen detalicznych brutto oraz kwoty refundacji NFZ wnioskowanych opakowań produktu leczniczego Palexia retard® wpisanych do wykazu leków refundowanych.

Tabela 20.
Wyznaczenie cen detalicznych brutto, limitów finansowania, dopłat pacjenta oraz kwot refundacji za wnioskowane opakowania jednostkowe produktu leczniczego **Palexia retard®**

Element informacji o produkcie leczniczym / składowa wyznaczenia kosztu	Palexia retard®, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg, 60 tabl.	Palexia retard®, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg, 60 tabl.	Palexia retard®, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg, 60 tabl.	Palexia retard®, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg, 60 tabl.	Palexia retard®, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 250 mg, 60 tabl.
Nazwa, postać i dawka leku	Palexia retard®, Opakowanie po 60 tabletek o przedłużonym uwalnianiu. Każda tabletko o przedłużonym uwalnianiu zawiera 50 mg tapentadolu (w postaci chlorowodoru). [3]	Palexia retard®, Opakowanie po 60 tabletek o przedłużonym uwalnianiu. Każda tabletko o przedłużonym uwalnianiu zawiera 100 mg tapentadolu (w postaci chlorowodoru). [3]	Palexia retard®, Opakowanie po 60 tabletek o przedłużonym uwalnianiu. Każda tabletko o przedłużonym uwalnianiu zawiera 150 mg tapentadolu (w postaci chlorowodoru). [3]	Palexia retard®, Opakowanie po 60 tabletek o przedłużonym uwalnianiu. Każda tabletko o przedłużonym uwalnianiu zawiera 200 mg tapentadolu (w postaci chlorowodoru). [3]	Palexia retard®, Opakowanie po 60 tabletek o przedłużonym uwalnianiu. Każda tabletko o przedłużonym uwalnianiu zawiera 250 mg tapentadolu (w postaci chlorowodoru). [3]
Substancja czynna	tapentadol (w postaci chlorowodoru)				
Kod EAN ¹	5909990865567	5909990865598	5909990865635	5909990865666	5909990865697
Zwartość opakowania jednostkowego	3000 mg (60 x 50 mg) (1 tabletko o przedłużonym uwalnianiu zawiera 50 mg tapentadolu (w postaci chlorowodoru)). [3]	6000 mg (60 x 100 mg) (1 tabletko o przedłużonym uwalnianiu zawiera 100 mg tapentadolu (w postaci chlorowodoru)). [3]	9000 mg (60 x 150 mg) (1 tabletko o przedłużonym uwalnianiu zawiera 150 mg tapentadolu (w postaci chlorowodoru)). [3]	12000 mg (60 x 200 mg) (1 tabletko o przedłużonym uwalnianiu zawiera 200 mg tapentadolu (w postaci chlorowodoru)). [3]	15000 mg (60 x 250 mg) (1 tabletko o przedłużonym uwalnianiu zawiera 250 mg tapentadolu (w postaci chlorowodoru)). [3]
DDD ²	400 mg				
Liczba DDD / opakowanie jednostkowe	7,5 DDD (iloraz zawartości opakowania jednostkowego i DDD)	15 DDD (iloraz zawartości opakowania jednostkowego i DDD)	22,5 DDD (iloraz zawartości opakowania jednostkowego i DDD)	30 DDD (iloraz zawartości opakowania jednostkowego i DDD)	37,5 DDD (iloraz zawartości opakowania jednostkowego i DDD)

Analiza ekonomiczna tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu (Palexia retard®) w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opłoidowych leków przeciwbólowych

Element informacji o produkcie leczniczym /składowa wyznaczenia /kosztu	Palexia retard®, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg, 60 tabl.	Palexia retard®, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg, 60 tabl.	Palexia retard®, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg, 60 tabl.	Palexia retard®, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg, 60 tabl.	Palexia retard®, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 250 mg, 60 tabl.
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Analiza ekonomiczna tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu (Palexia retard®) w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych

Element informacji o produkcie leczniczym /składowa wyznaczenia kosztu	Palexia retard®, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg, 60 tabl.	Palexia retard®, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg, 60 tabl.	Palexia retard®, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg, 60 tabl.	Palexia retard®, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg, 60 tabl.	Palexia retard®, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 250 mg, 60 tabl.
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

1 Informator o Lekach (Leki w Polsce) zamieszczony na internetowej stronie Ministerstwa Zdrowia [10];
2 na podstawie WHO: [11], dostęp 2014-06-10

4 zgodnie z zapisami art. 7 ust. 1 Ustawy o refundacji [74];
5 zgodnie z zapisami art. 7 ust. 4 Ustawy o refundacji [74];

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W celu wyznaczenia kosztu dziennej terapii z udziałem preparatu Palexia retard®, dla każdego z rozważanych opakowań leku skalkulowano koszt 1 mg tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu. Zastosowano przy tym koszty przedstawione w Tabeli 20. W poniższej tabeli zestawiono wyniki kalkulacji przeprowadzonych dla perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej z/bez RSS z uwzględnieniem wnioskowanych wskaźników refundacyjnych.

Tabela 21.
Koszt 1 mg tapentadolu ER dla poszczególnych opakowań preparatu Palexia retard®

Nazwa handlowa, postać, dawka, opakowanie	Koszt/1 mg – perspektywa NFZ [PLN]*		Koszt/1 mg – perspektywa wspólna [PLN]*
	Nowotwory złośliwe	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach	
bez RSS			
Palexia retard®, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg, 60 tabl.	■	■	■
Palexia retard®, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg, 60 tabl.	■	■	■
Palexia retard®, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg, 60 tabl.	■	■	■
Palexia retard®, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg, 60 tabl.	■	■	■
Palexia retard®, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 250 mg, 60 tabl.	■	■	■
z RSS			
Palexia retard®, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg, 60 tabl.	■	■	■
Palexia retard®, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg, 60 tabl.	■	■	■
Palexia retard®, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg, 60 tabl.	■	■	■
Palexia retard®, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg, 60 tabl.	■	■	■
Palexia retard®, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 250 mg, 60 tabl.	■	■	■

*przedstawiono wartości zaokrąglone, w kalkulacjach uwzględniono koszty niezaokrąglone

W niniejszej analizie dla obu perspektyw uwzględniono koszt 1 mg tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu ważony uśrednionymi udziałami poszczególnych opakowań preparatu Palexia retard® w całkowitej liczbie rocznych pacjentoterapii prognozowanej na lata 2015-2016 (horyzont analizy wpływu na budżet). Szczegółowe informacje na temat prognozowanej liczby rocznych pacjentoterapii z zastosowaniem preparatu Palexia retard® znajdują się w analizie wpływu na budżet [51].

W poniższej tabeli przedstawiono uśrednione udziały poszczególnych opakowań preparatu Palexia retard® w jego całkowitym zużyciu prognozowanym na lata 2015-2016 (po wprowadzeniu jego refundacji), wykorzystanych w kalkulacji ważonego kosztu 1 mg tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu.

Tabela 22.
Udziały poszczególnych opakowań preparatu Palexia retard®

Nazwa handlowa, postać, dawka, opakowanie	Prognozowane uśrednione udziały poszczególnych opakowań preparatu Palexia retard®
Palexia retard®, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg, 60 tabl.	■
Palexia retard®, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg, 60 tabl.	■

Nazwa handlowa, postać, dawka, opakowanie	Prognozowane uśrednione udziały poszczególnych opakowań preparatu Palexia retard®
Palexia retard®, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg, 60 tabl.	██████████
Palexia retard®, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg, 60 tabl.	██████████
Palexia retard®, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 250 mg, 60 tabl.	██████████
Suma	██████████

*zaokrąglono do wartości całkowitych

Uwzględniając wyznaczone dla poszczególnych opakowań preparatu Palexia retard® koszty 1 mg tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu przedstawione w Tabeli 21 oraz udziały poszczególnych opakowań w ich całkowitym zużyciu zaprezentowane w Tabeli 22 skalkulowano uwzględniony w analizie średni ważony koszt 1 mg tapentadolu ER z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej przy braku uwzględnienia i uwzględnieniu RSS.

Tabela 23.
Średni ważony koszt 1 mg tapentadolu ER

Nazwa handlowa (substancja czynna)	Średni ważony koszt/1 mg – perspektywa NFZ [PLN]*		Średni ważony koszt/1 mg – perspektywa wspólna [PLN]*
	Nowotwory złośliwe	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach	
bez RSS			
Palexia retard® (tapentadol o przedłużonym uwalnianiu)	██████████	██████████	██████████
z RSS			
Palexia retard® (tapentadol o przedłużonym uwalnianiu)	██████████	██████████	██████████

*przedstawiono wartości zaokrąglone, w kalkulacjach uwzględniono koszty niezaokrąglone

Dawkowanie tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu przewlekłego bólu nowotworowego o dużym nasileniu przyjęto jako zgodne z dawkowaniem zastosowanym we włączonym do analizy efektywności klinicznej [6] randomizowanym badaniu klinicznym *Imanaka 2013* [43], które było również źródłem danych o efektywności klinicznej w niniejszej analizie (patrz rozdział 4.2.3.1.1). Autorzy powyższego badania [43] przedstawiają dawkowanie tapentadolu ER w postaci mediany średnich całkowitych dziennych dawek tapentadolu ER (wynoszącej 64,5 mg) oraz w postaci mediany wartości modalnych całkowitych dziennych dawek tapentadolu ER (równej 50 mg). W ramach analizy podstawowej konserwatywnie uwzględniono wyższą dawkę tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu (64,5 mg), a dawkę wyrażoną w postaci mediany wartości modalnych całkowitych dziennych dawek TAP_{ER} przetestowano w ramach analizy wrażliwości.

Natomiast w odniesieniu do przewlekłego bólu nienowotworowego dawkowanie tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu przyjęto na podstawie danych z włączonego do analizy efektywności klinicznej randomizowanego badania *Wild 2010* [44], z którego na potrzeby niniejszej analizy zaczerpnięto również dane o efektywności klinicznej (patrz rozdział 4.2.3.1.2). W powyższym badaniu [44] pacjenci przez pierwsze 3 dni 1-tygodniowego okresu miareczkowania otrzymywali tapentadol ER w ustalonej dziennej dawce 100 mg, a przez kolejne 4 dni mogli ją zwiększać do

200 mg. W czasie 51-tygodniowej fazy leczenia podtrzymującego dawkowanie tapentadolu ER było dostosowywane indywidualnie. Wśród pacjentów, którzy ukończyli badanie całkowita dzienna dawka wzrastała w ciągu pierwszych 4 tygodni leczenia, a następnie ustabilizowała się na poziomie bliskim 390 mg. Biorąc powyższe pod uwagę w niniejszej analizie średnie dzienne dawkowanie dla pierwszego tygodnia leczenia skalkulowano przy założeniu maksymalnej terapeutycznej dobowej dawki w 4-7 dniu titracji (a zatem średnia TDD dla pierwszego tygodnia leczenia wynosi 157,14 mg TAP_{ER}), od 5 tygodnia przyjęto stały poziom 390 mg, a dla okresu od 2 do końca 4 tygodnia zastosowano wartość obliczoną jako średnia dawek z pierwszego i piątego tygodnia leczenia. Uwzględnione w analizie podstawowej dawkowanie tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu (przewlekły ból nienowotworowy) zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 24.
Dawkowanie tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu (przewlekły ból nienowotworowy)

Tydzień leczenia (cykl modelu)	Całkowita dzienna dawka [mg]
Tydzień 1 (cykl 1)	157,14
Tydzień 2-4 (cykl 1)	273,57
Tydzień 5-52 (cykl 2-13)	390,00

W poniższej tabeli przedstawiono uwzględniony w analizie podstawowej koszt dziennej oraz 4-tygodniowej terapii z udziałem tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu (z/bez RSS) przyjęty w odniesieniu do przewlekłego bólu nowotworowego i przewlekłego bólu nienowotworowego o dużym nasileniu

Analiza ekonomiczna tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu (Palexia retard®) w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanywany jedynie po zastosowaniu opłódnionych leków przeciwbólowych

Tabela 25.
Koszt dziennej i 4-tygodniowej terapii z udziałem tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu uwzględniony w analizie podstawowej

Tapentadol ER	Średni ważony koszt/ 1 mg [PLN]		Uwzględniona w analizie całkowita dzienna dawka [mg]	Koszt dziennej terapii [PLN]		Liczba dziennej dawek/ 4 tygodnie	Odszetek pacjentów uwzględniony w kalkulacjach kosztów	Koszt 4-tygodniowej terapii [PLN]	
	Persp. NFZ	Persp. wspólna		Persp. NFZ	Persp. wspólna			Persp. NFZ	Persp. wspólna
bez RSS									
Przewlekły ból nowotworowy	█	█	64,5	█	█	█	█	█	█
Przewlekły ból nienowotworowy (w zależności od tygodnia leczenia)	█	█	157,14 (tydzień 1)	█	█	█	█	█	█
			273,57 (tydzień 2-4)	█	█				
			390,00 (tydzień 5-52)	█	█				
z RSS									
Przewlekły ból nowotworowy	█	█	64,5	█	█	█	█	█	█
Przewlekły ból nienowotworowy (w zależności od tygodnia leczenia)	█	█	157,14 (tydzień 1)	█	█	█	█	█	█
			273,57 (tydzień 2-4)	█	█				
			390,00 (tydzień 5-52)	█	█				

4.2.3.2.4 Koszty leczenia z udziałem oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu

W niniejszej analizie w ramieniu komparatora uwzględniono koszty terapii z udziałem oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu (zarówno w odniesieniu do przewlekłego bólu nowotworowego jak i nienowotworowego).

W celu wyznaczenia kosztów terapii z udziałem oksykodonu CR w analizie posłużono się średnim kosztem za 1 mg oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu ważonym udziałami opakowań (na podstawie liczby DDD/zrefundowane opakowania) preparatów zawierających oksykodon w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w łącznej refundacji tej substancji w ww. postaci. Zastosowano przy tym dane o liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków zawierających oksykodon w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu z okresu maj 2013 - kwiecień 2014 roku. Źródłem danych o liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków zawierających oksykodon w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu były załączniki do Komunikatów DGL zamieszczonych na stronie internetowej Narodowego Funduszu Zdrowia [75]. Natomiast dane na temat kosztów poszczególnych preparatów zawierających oksykodon w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu zaczerpnięto z *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 roku* [57]. W odniesieniu do przewlekłego bólu nowotworowego uwzględniono koszty dla wskazania refundacyjnego: *Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Nowotwory złośliwe, Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kauzalnia*, natomiast w odniesieniu do przewlekłego bólu nienowotworowego uwzględniono koszty dla wskazania refundacyjnego: *We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji*. Szczegółowe kalkulacje kosztu jednostkowego 1 mg oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu znajdują się w kalkulatorze dołączonym do analizy wpływu na budżet (plik *BIA_Palaxia_retard.xlsm*).

Dawkowanie oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu przewlekłego bólu nowotworowego o dużym nasileniu przyjęto jako zgodne z dawkowaniem zastosowanym we włączonym do analizy efektywności klinicznej [6] randomizowanym badaniu klinicznym *Imanaka 2013* [43], które było również źródłem danych o efektywności klinicznej w niniejszej analizie (patrz rozdział 4.2.3.1.1). Podobnie jak w przypadku tapentadolu ER (patrz rozdział 4.2.3.2.1), w ramach analizy podstawowej uwzględniono medianę średnich całkowitych dziennych dawek oksykodonu CR wynoszącą 13,8 mg, zaś w ramach analizy wrażliwości przetestowano TDD wyrażoną w postaci mediany wartości modalnych całkowitych dziennych dawek OXY_{CR} równą 10 mg.

Natomiast w odniesieniu do przewlekłego bólu nienowotworowego dawkowanie oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu przyjęto na podstawie danych z włączonego do analizy efektywności klinicznej randomizowanego badania *Wild 2010* [44], z którego na potrzeby niniejszej analizy zaczerpnięto również dane o efektywności klinicznej (patrz rozdział 4.2.3.1.2). W powyższym badaniu [44] pacjenci przez pierwsze 3 dni 1-tygodniowego okresu miareczkowania otrzymywali oksykodon CR w ustalonej dziennej dawce 20 mg, a przez kolejne 4 dni mogli ją zwiększać do 40 mg. W czasie 51-tygodniowej fazy leczenia podtrzymującego dawkowanie oksykodonu CR było

dostosowywane indywidualnie. Wśród pacjentów, którzy ukończyli badanie całkowita dzienna dawka wzrastała w ciągu pierwszych 4 tygodni leczenia, a następnie ustabilizowała się na poziomie bliskim 74 mg. Biorąc powyższe pod uwagę w niniejszej analizie średnie dzienne dawkowanie dla pierwszego tygodnia leczenia skalkulowano przy założeniu maksymalnej terapeutycznej dobowej dawki w 4-7 dniu titracji (a zatem średnia TDD dla pierwszego tygodnia leczenia wynosi 31,43 mg OXY_{CR}), od 5 tygodnia przyjęto stały poziom 74 mg, a dla okresu od 2 do końca 4 tygodnia zastosowano wartość obliczoną jako średnia dawek z pierwszego i piątego tygodnia leczenia. Uwzględnione w analizie podstawowej dawkowanie oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu (przewlekły ból nienowotworowy) zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 26.
Dawkowanie oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu (przewlekły ból nienowotworowy)

Tydzień leczenia (cykl)	Całkowita dzienna dawka [mg]
Tydzień 1 (cykl 0)	31,43
Tydzień 2-4 (cykl 1-3)	52,71
Tydzień (cykl 4-12)	74,00

W poniższej tabeli przedstawiono wyznaczony średni ważony koszt 1 mg oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu, koszt dziennej oraz 4-tygodniowej terapii z jego udziałem przyjęty w odniesieniu do przewlekłego bólu nowotworowego i przewlekłego bólu nienowotworowego.

Analiza ekonomiczna tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu (Palaxia retard®) w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanywany jedynie po zastosowaniu opłoidowych leków przeciwbólowych

Tabela 27.
Koszt dziennej oraz 4-tygodniowej terapii z udziałem oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu uwzględniony w analizie podstawowej

Oksykodon CR	Średni ważony koszt/ 1 mg [PLN]		Uwzględniona w analizie całkowita dzienna dawka [mg]		Koszt dziennej terapii [PLN]		Liczba dziennej dawek/ 4 tygodnie	Odsetek pacjentów uwzględniony w kalkulacjach kosztów	Koszt 4-tygodniowej terapii [PLN]	
	Persp. NFZ	Persp. wspólna	Persp. NFZ	Persp. wspólna	Persp. NFZ	Persp. wspólna			Persp. NFZ	Persp. wspólna
Przewlekle bólowy nowotworowy	0,1099	0,1255	13,8	1,73	1,52	1,73	■	■	■	■
Przewlekle bólowy nienowotworowy (w zależności od tygodnia leczenia)	0,1099	0,1255	31,43 (tydzień 1)	3,94	3,46	3,94	■	■	■	■
			52,71 (tydzień 2-4)	6,61	5,80	6,61	■	■	■	■
			74,00 (tydzień 5-52)	9,28	8,14	9,28	■	■	■	■

* niezbędne leki zapewnione są pacjentom w hospicjum stacjonarnym [35], a zatem w kalkulacjach kosztów terapii z udziałem oksykodonu CR nie uwzględniono odsetka pacje

4.2.3.2.5 Koszty kolejnej linii leczenia z udziałem silnych opioidów

W niniejszej analizie przyjęto [REDACTED]

[REDACTED] [41]. Biorąc pod uwagę wskazania refundacyjne silnych opioidów znajdujących się w aktualnym *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* [57], opinie ekspertów w dziedzinie leczenia bólu [41] oraz wytyczne kliniczne [40] w ramach kolejnej linii leczenia przewlekłego bólu nowotworowego o dużym nasileniu w niniejszej analizie uwzględniono koszty: buprenorfiny w postaci systemu transdermalnego i tabletek podjęzykowych, fentanylu w postaci systemu transdermalnego, metadonu w postaci syropu, morfiny w postaci tabletek o przedłużonym/zmodyfikowanym uwalnianiu oraz w postaci roztworu do wstrzykiwań. Natomiast w ramach kolejnej linii leczenia przewlekłego bólu nienowotworowego o dużym nasileniu w niniejszej analizie uwzględniono koszty: buprenorfiny w postaci systemu transdermalnego i tabletek podjęzykowych oraz morfiny w postaci roztworu do wstrzykiwań. W analizie nie uwzględniono możliwości leczenia w ramach kolejnej linii z udziałem porównywanych opcji terapeutycznych (zamiany leczenia z oksykodonu CR na tapentadol ER i z tapentadolu ER na oksykodon CR). Takie podejście ma charakter konserwatywny (nie przynoszący korzyści ocenianej interwencji), gdyż uwzględnienie tapentadolu ER po niepowodzeniu oksykodonu CR generowałoby wyższe koszty kolejnej linii leczenia w ramieniu komparatora.

W celu wyznaczenia kosztu kolejnej linii leczenia przewlekłego bólu nowotworowego z udziałem silnych opioidów w pierwszej kolejności skalkulowano średnie koszty 1 mg: buprenorfiny w postaci systemu transdermalnego, buprenorfiny w postaci tabletek podjęzykowych, fentanylu w postaci systemu transdermalnego, metadonu w postaci syropu, morfiny w postaci tabletek o przedłużonym/zmodyfikowanym uwalnianiu oraz morfiny w postaci roztworu do wstrzykiwań ważone udziałami opakowań (na podstawie liczby DDD/zrefundowane opakowania) preparatów zawierających ww. postaci farmaceutyczne substancji czynnych w łącznej refundacji każdej z wymienionych postaci farmaceutycznych tych leków. W przypadku kosztu kolejnej linii leczenia przewlekłego bólu nienowotworowego z udziałem silnych opioidów skalkulowano średnie koszty 1 mg: buprenorfiny w postaci systemu transdermalnego, buprenorfiny w postaci tabletek podjęzykowych oraz morfiny w postaci roztworu do wstrzykiwań ważone udziałami opakowań (na podstawie liczby DDD/zrefundowane opakowania) preparatów zawierających ww. postaci farmaceutyczne substancji czynnych w łącznej refundacji każdej z wymienionych postaci farmaceutycznych tych leków. Zastosowano przy tym dane o liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków zawierających daną substancję czynną z okresu maj 2013 - kwiecień 2014 roku. Źródłem danych o liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków zawierających rozważane substancje czynne były załączniki do Komunikatów DGL zamieszczone na stronie internetowej Narodowego Funduszu Zdrowia [75]. Natomiast dane na temat kosztów poszczególnych preparatów zawierających rozważane substancje czynne zaczerpnięto z *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 roku* [57]. W odniesieniu do

przewlekłego bólu nowotworowego uwzględniono koszty dla wskazań refundacyjnych odnoszących się do choroby nowotworowej (*Nowotwory złośliwe*), zaś w odniesieniu do przewlekłego bólu nienowotworowego uwzględniono koszty dla pozostałych wskazań refundacyjnych.

W poniższej tabeli zestawiono średnie ważone koszty 1 mg rozważanych silnych opioidów stosowanych w ramach kolejnej linii leczenia przewlekłego bólu nowotworowego i przewlekłego bólu nienowotworowego o dużym nasileniu. Szczegółowe obliczenia powyższych kosztów przedstawiono w kalkulatorze dołączonym do analizy wpływu na budżet (plik *BIA_Palexia_retard.xlsm*).

Tabela 28.
Średni ważony koszt 1 mg rozważanych silnych opioidów stosowanych w ramach kolejnej linii leczenia przewlekłego bólu nowotworowego i nienowotworowego o dużym nasileniu

Substancja czynna (postać)	Średni ważony koszt/1 mg – perspektywa NFZ [PLN]		Średni ważony koszt/1 mg – perspektywa wspólna [PLN]
	Przewlekły ból nowotworowy	Przewlekły ból nienowotworowy	
Buprenorfina (system transdermalny)	0,6974	0,6725	0,7462
Buprenorfina (tabletki podjęzykowe)	2,9567	2,0700	2,9567
Fentanyl (system transdermalny)	2,0104	nd	2,2049#
Metadon (syrop)	0,2184	nd	0,2520#
Morfina (tabletki o przedłużonym/zmodyfikowanym uwalnianiu)	0,0294	nd	0,0323#
Morfina (roztwór do wstrzykiwań)	0,0823	0,0648	0,0873

uwzględniono tylko w ramach kolejnej linii leczenia przewlekłego bólu nowotworowego

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej [12, 40] oraz opinią eksperta medycznego [redacted] pacjenci zmieniający jeden silny opioid na drugi stosują dawkę ekwianalgetyczną, bez konieczności miareczkowania opioidu stanowiącego kolejną linię leczenia [redacted] stosuje się obniżenie jego dziennej dawki średnio o 1/3 [12, 40]]. W związku z powyższym w niniejszej analizie zastosowano przedstawione w Tabeli 29 współczynniki dawek równoważnych silnych opioidów uwzględnionych w ramach kolejnej linii leczenia względem morfiny.

Tabela 29.
Zastosowane w kalkulacjach współczynniki dawek równoważnych silnych opioidów

Zamiana		Przelicznik dawek		Źródło	
Lek 1	Lek 2	Lek 1	Lek 2		
Morfina (w postaci doustnej)	Tapentadol	1	3,3	[32]	
	Oksykodon	1,5	1	[18, 31]	
	Buprenorfina (system transdermalny, tabletki podjęzykowe)*		100	1	[12, 31]
			75	1	[18, 31]
	Fentanyl (system transdermalny)	100	1	[12, 18, 31]	
	Metadon#		3	1	[33, 34]
			5	1	
Morfina (roztwór do wstrzykiwań)*		2	1	[12, 18, 31]	
		3	1		

* w kalkulacjach uwzględniono wartość średnią z zalecanych przeliczników (t.j. morfina:buprenorfina 87,5:1; morfina p.o.:morfina s.c. 2,5:1)

współczynnik uzależniony od dawki morfiny: morfina < 100 mg: 3:1; morfina 101-300 mg: 5:1

Stosując powyższe przeliczniki wyznaczono dawki ekwianalgetyczne silnych opioidów uwzględnionych w ramach kolejnej linii leczenia w odniesieniu do rozważanych w analizie podstawowej dawek tapentadolu ER i oksykodonu CR stosowanych w leczeniu bólu nowotworowego/nienowotworowego o dużym nasileniu. [12, 40].

W poniższej tabeli przedstawiono dawki ekwianalgetyczne silnych opioidów w ramach kolejnej linii leczenia przewlekłego bólu nowotworowego o dużym nasileniu uwzględnione w analizie podstawowej.

Tabela 30.
Dawki ekwianalgetyczne silnych opioidów w ramach kolejnej linii leczenia przewlekłego bólu nowotworowego o dużym nasileniu

Przerywana terapia	TDD [mg]	Dzienna dawka ekwianalgetyczna [mg]				kontynuacja terapii	
		Buprenorfina (system transdermalny, tabletki podjęzykowe)	Fentanyl (system transdermalny)	Metadon (syrop)	Morfina (tabletki o przedłużonym lub zmodyfikowanym uwalnianiu)	Morfina (roztwór do wstrzykiwań)	
TAP _{ER}	64,5	0,15/0,22	0,13 /0,20	4,34/6,52	13,03 /19,55	5,21/7,82	
OXY _{CR}	13,8	0,16/0,24	0,14/0,21	4,60/6,90	13,80/20,70	5,52/8,28	

Z uwagi na fakt, iż w skonstruowanym modelu ekonomicznym pacjent z przewlekłym bólem nienowotworowym może zmienić terapię z udziałem tapentadolu ER/oksykodonu CR po pierwszym, 4-tygodniowym cyklu modelu, w kalkulacjach dawek silnych opioidów następnej linii leczenia uwzględniono dawkowanie porównywanych opcji terapeutycznych z końcowego okresu tego cyklu (2-4 tygodnie). W przypadku, gdy pacjent przerywa terapię TAP_{ER}/OXY_{CR} w cyklu >1, ekwianalgetyczne dawki silnych opioidów skalkulowano w oparciu o dawkowanie TAP_{ER}/OXY_{CR} z okresu 5-52 tygodni. W poniższej tabeli przedstawiono dawki ekwianalgetyczne silnych opioidów w ramach kolejnej linii leczenia przewlekłego bólu nienowotworowego o dużym nasileniu uwzględnione w analizie podstawowej.

Tabela 31.
Dawki ekwianalgetyczne silnych opioidów w ramach kolejnej linii leczenia przewlekłego bólu nienowotworowego o dużym nasileniu

Przerywana terapia	Czas rozpoczęcia leczenia w ramach kolejnej linii (cykl modelu)	TDD [mg]	Dzienna dawka ekwianalgetyczna [mg] kontynuacja terapii	
			Buprenorfina (system transdermalny, tabletki podjęzykowe)	Morfina (roztwór do wstrzykiwań)
TAP _{ER}	po 1 cyklu	273,57	0,63/0,95	22,11/33,16
	po cyklu 2+	390,00	0,90/1,35	31,52/47,27
OXY _{CR}	po 1 cyklu	52,71	0,60/0,90	21,09/31,63
	po cyklu 2+	74,00	0,85/1,27	29,60/44,40

W oparciu o koszty /1 mg silnych opioidów uwzględnionych w ramach kolejnej linii leczenia (patrz Tabela 28) oraz ich dzienne dawki ekwianalgetyczne (patrz Tabela 30) wyznaczono przedstawione w poniższych tabelach koszty dziennych dawek poszczególnych substancji czynnych stosowanych przez pacjenta po przerwaniu terapii z udziałem tapentadolu ER/ oksykodonu CR. W celu wyznaczenia dziennego kosztu leczenia pacjenta w ramach kolejnej linii posłużono się ww. kosztami dziennych dawek silnych opioidów ważonymi ich udziałami (na podstawie prognozowanej liczby DDD/zrefundowane opakowania w 2014 roku) w łącznej refundacji silnych opioidów uwzględnionych w ramach kolejnej linii leczenia, odpowiednio, przewlekłego bólu nowotworowego i nienowotworowego. Posłużono się przy tym danymi o wielkości refundacji rozważanych leków zaczerpniętymi z załączników do Komunikatów DGL zamieszczonych na stronie internetowej Narodowego Funduszu Zdrowia [75]. Z uwagi na fakt, iż dane o wielkości refundacji przedstawiane są łącznie, bez uwzględnienia wskazań refundacyjnych w niniejszej analizie w celu ich rozdzielania na leczenie bólu nowotworowego i nienowotworowego posłużono się odsetkiem przedstawiającym udział populacji osób z przewlekłym bólem nowotworowym o dużym nasileniu leczonych silnymi opioidami w łącznej populacji osób z przewlekłym bólem o dużym nasileniu stosujących silne opioidy w Polsce (skorygowanym o odsetek chorych leczonych w hospicjum stacjonarnym oraz średni czas korzystania ze świadczeń w tym zakresie) [] wyznaczonym w oparciu o dane epidemiologiczne w ramach analizy wpływu na budżet [51] (szczegółowe kalkulacje – patrz kalkulator dołączony do analizy wpływu na budżet: plik BIA_Palexia_retard.xlsm). W poniższej tabeli przedstawiono kalkulacje średniego ważonego dziennego kosztu leczenia pacjenta z przewlekłym



bólem nowotworowym i przewlekłym bólem nienowotworowym o dużym nasileniu w ramach kolejnej linii zastosowanego w odniesieniu do chorego, który przerwał terapię z udziałem tapentadolu ER bądź oksykodonu CR. Ze względu na niewielkie różnice w wielkości dawek ekwianalgetycznych silnych opioidów w zależności od zastosowanego uprzednio leczenia (TAP_{ER}/OXY_{CR}) (patrz Tabela 30), dzienne koszty kolejnej linii leczenia są różne dla ramienia tapentadolu ER i oksykodonu CR.

Tabela 32.
Średni ważony dzienny koszt leczenia pacjenta z przewlekłym bólem nowotworowym o dużym nasileniu w ramach kolejnej linii

Substancja czynna (postać)	Średni koszt/DD ekwianalgetyczna: początek terapii (pierwsze 4 dni) / kontynuacja terapii [PLN]				Udział leku/refundacja w leczeniu bólu nowotworowego	Średni ważony dzienny koszt kolejnej linii leczenia/pacjent przeżyłający terapię [PLN]			
	TAP _{ER}		OXY _{CR}			TAP _{ER}		OXY _{CR}	
	Persp. NFZ	Persp. wspólna	Persp. NFZ	Persp. wspólna		Persp. NFZ	Persp. wspólna	Persp. NFZ	Persp. wspólna
Buprenorfina (system transdermalny)	0,10/0,16	0,11/0,17	0,11/0,16	0,12/0,18	70,25%				
Buprenorfina (tabletki podjęzykowe)	0,44/0,66	0,44/0,66	0,47/0,70	0,47/0,70	0,79%				
Fentanyl (system transdermalny)	0,26/0,39	0,29/0,43	0,28/0,42	0,30/0,46	22,97%				
Metadon (syrop)	0,95/1,42	1,09/1,64	1,00/1,51	1,16/1,74	0,16%				
Morfina (tabletki o przedłużonym/zmodyfikowanym uwalnianiu)	0,38/0,57	0,42/0,63	0,41/0,61	0,45/0,67	4,46%				
Morfina (roztwór do wstrzykiwań)	0,43/0,64	0,45/0,68	0,45/0,68	0,48/0,72	1,37%				
						0,16 /0,24		0,17 /0,26	0,18/0,28

Tabela 33.
Średni ważony dzienny koszt leczenia pacjenta z przewlekłym bólem nienowotworowym o dużym nasileniu w ramach kolejnej linii

Substancja czynna (postać)	Czas rozpoczęcia leczenia w ramach kolejnej linii (cykl modelu)	Średni koszt/DD ekwianalgetyczna: początek terapii (pierwsze 4 dni) / kontynuacja terapii [PLN]				Udział leku/refundacja w leczeniu bólu nienowotworowego	Średni ważony dzienny koszt kolejnej linii leczenia/pacjent przeżyłający terapię [PLN]			
		TAP _{ER}		OXY _{CR}			TAP _{ER}		OXY _{CR}	
		Persp. NFZ	Persp. wspólna	Persp. NFZ	Persp. wspólna		Persp. NFZ	Persp. wspólna	Persp. NFZ	Persp. wspólna
Buprenorfina (system transdermalny)	po 1 cyklu	0,42/0,64	0,47/0,71	0,41/0,61	0,45/0,67	97,02%				
	po cyklu 2+	0,61/0,91	0,67/1,01	0,57/0,85	0,63/0,95					
Buprenorfina (tabletki podjęzykowe)	po 1 cyklu	1,31/1,96	1,87/2,80	1,25/1,87	1,78/2,67	1,09%				
	po cyklu 2+	1,86/2,80	2,66/3,99	1,75/2,63	2,50/3,75					
Morfina (roztwór do wstrzykiwań)	po 1 cyklu	1,43/2,15	1,93/2,89	1,37/2,05	1,84/2,76	1,89%				
	po cyklu 2+	2,04/3,07	2,75/4,13	1,92/2,88	2,58/3,88					
							po 1 cyklu: 0,45/0,68		po 1 cyklu: 0,43/0,65	po 1 cyklu: 0,49/0,74
							po cyklu 2+: 0,65/0,97		po cyklu 2+: 0,61/0,91	po cyklu 2+: 0,69/1,03

W poniższych tabelach przedstawiono wyznaczone średnie koszty 4-tygodniowego leczenia pacjenta z przewlekłym bólem nowotworowym i przewlekłym bólem nienowotworowym o dużym nasileniu w ramach kolejnej linii zastosowane w odniesieniu do chorego, który przerwał terapię z udziałem tapentadolu ER bądź oksykodonu CR.

gdzie w ramach kosztu osobodnia zapewnione są niezbędne pacjentom leki [35], w kalkulacjach kosztu leczenia przewlekłego bólu nowotworowego w ramach kolejnej linii nie uwzględniono ww. odsetka chorych.

Tabela 34.
Koszt 4-tygodniowego leczenia pacjenta z przewlekłym bólem nowotworowym o dużym nasileniu w ramach kolejnej linii

Terapia przerwana przez pacjenta	Leczenie w ramach kolejnej linii	Średni ważony dzienny koszt kolejnej linii leczenia/pacjent przerywający terapię [PLN]		Liczba dziennych dawek/ 4 tygodnie	Odsetek pacjentów uwzględniony w kalkulacjach kosztów	Koszt 4-tygodniowego leczenia/pacjent [PLN]	
		Persp. NFZ	Persp. wspólna			Persp. NFZ	Persp. wspólna
Przewlekły ból nowotworowy							
TAP _{ER}	początek terapii	0,16	0,17	■	■	5,30	5,73
	kontynuacja terapii	0,24	0,26	■	■		
OXY _{CR}	początek terapii	0,17	0,18	■	■	5,61	6,07
	kontynuacja terapii	0,26	0,28	■	■		

Tabela 35.
Koszt 4-tygodniowego leczenia pacjenta z przewlekłym bólem nienowotworowym o dużym nasileniu w ramach kolejnej linii

Terapia przenwana przez pacjenta	Czas rozpoczęcia leczenia w ramach kolejnej linii (cykl modelu)	Leczenie w ramach kolejnej linii	Średni ważony dzienny koszt kolejnej linii leczenia/pacjent przerwywający terapię [PLN]		Liczba dziennych dawek/ 4 tygodnie	Koszt 4-tygodniowego leczenia/pacjent [PLN]	
			Persp. NFZ	Persp. wspólna		Persp. NFZ	Persp. wspólna
TAP _{ER}	po 1 cyklu	początek terapii [REDACTED]	0,45	0,51	█	18,14	20,56
		kontynuacja terapii w pierwszym cyklu jej trwania [REDACTED]	0,68	0,77	█		
		kontynuacja terapii w kolejnych cyklach	0,68	0,77	28		
	po cyklu 2+	początek terapii [REDACTED]	0,65	0,73	█	25,86	29,31
		kontynuacja terapii w pierwszym cyklu jej trwania [REDACTED]	0,97	1,10	█		
		kontynuacja terapii w kolejnych cyklach	0,97	1,10	28		
OXY _{CR}	po 1 cyklu	początek terapii [REDACTED]	0,43	0,49	█	17,30	19,61
		kontynuacja terapii w pierwszym cyklu jej trwania [REDACTED]	0,65	0,74	█		
		kontynuacja terapii w kolejnych cyklach	0,65	0,74	28		
	po cyklu 2+	początek terapii [REDACTED]	0,61	0,69	█	24,29	27,53
		kontynuacja terapii w pierwszym cyklu jej trwania [REDACTED]	0,91	1,03	█		
		kontynuacja terapii w kolejnych cyklach	0,91	1,03	28		
						25,50	28,91

4.2.3.2.6 Koszty opieki nad pacjentem z przewlekłym bólem nowotworowym i nienowotworowym

Koszty opieki nad pacjentem z bólem przewlekłym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych są uzależnione od charakteru bólu i obejmują: koszty leczenia hospicyjnego (tylko w przypadku bólu nowotworowego), koszty leczenia ambulatoryjnego i koszty świadczeń udzielanych przez lekarza podstawowej opieki zdrowotnej (ból nowotworowy bądź nienowotworowy). Omawiane koszty ponoszone są wyłącznie przez płatnika publicznego (budżet NFZ), a zatem są one jednakowe zarówno z perspektywy NFZ jak i perspektywy wspólnej.

Koszty opieki nad pacjentem z przewlekłym bólem nowotworowym

Na podstawie opinii ekspertów medycznych biorących udział w badaniu ankietowym [41] w niniejszej analizie przyjęto, że pacjenci z przewlekłym bólem nowotworowym korzystają ze świadczeń lekarza podstawowej opieki zdrowotnej, świadczeń wykonywanych w oddziałach medycyny paliatywnej/hospicjach stacjonarnych, hospicjach domowych oraz świadczeń w zakresie leczenia bólu (poradnia leczenia bólu) i w zakresie onkologii (poradnia onkologiczna).

Zgodnie z *Katalogiem świadczeń w opiece paliatywnej i hospicyjnej* stanowiącym załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 73/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 9 grudnia 2013 roku [67] jednostką rozliczeniową świadczeń w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym i świadczeń w hospicjum domowym jest osobdzień. Średni koszt jednostkowy osobodnia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym i w hospicjum domowym wyznaczono w oparciu o dane na temat liczby i wartości kontraktów zawartych w 2014 roku przez wszystkie oddziały NFZ (Informator o umowach – opieka paliatywna i hospicyjna [71]). W tabeli poniżej przedstawiono średnie koszty jednostkowe leczenia hospicyjnego uwzględnione w niniejszej analizie.

Tabela 36.
Koszty jednostkowe leczenia hospicyjnego

Nazwa komórki organizacyjnej	Nazwa zakresu świadczeń	Kod zakresu świadczeń	Jednostka rozliczeniowa zakresu świadczeń	Średni koszt jednostkowy [PLN]	Źródła danych
Oddział medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarne	świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	15.4180.021 .04	osobdzień	213,52	[67, 71]
Hospicjum domowe	świadczenia w hospicjum domowym	15.2180.027 .04		41,97	

W analizie przyjęto, że okres trwania leczenia hospicyjnego pacjentów z przewlekłym bólem nowotworowym o dużym nasileniu obejmuje cały rozważany horyzont (4 tygodnie).



Zgodnie z wynikami przeprowadzonej ankiety [41] leczenie przewlekłego bólu nowotworowego o dużym nasileniu prowadzone jest również w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.

Opierając się na danych z załączników nr 5a i 7 do Zarządzenia Nr 82/2013/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 17 grudnia 2013 r. w sprawie warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna [68, 69] oraz opinii eksperta medycznego [] wybrano grupę świadczeń specjalistycznych, w ramach których przeprowadzane jest leczenie pacjentów z bólem przewlekłym. Średnią cenę za punkt wyznaczono w oparciu o dane na temat liczby i wartości kontraktów zawartych w 2014 roku przez wszystkie oddziały NFZ (Informator o umowach – ambulatoryjna opieka specjalistyczna w zakresie: leczenie bólu oraz onkologia [71]). W tabeli poniżej przedstawiono średnie koszty jednostkowe omawianych świadczeń ambulatoryjnych.

Analiza ekonomiczna tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu (Palexia retard®) w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych

Tabela 37.
Koszty jednostkowe świadczeń ambulatoryjnych – przewlekły ból nowotworowy

Nazwa komórki organizacyjnej	Nazwa zakresu świadczeń	Kod zakresu świadczeń	Kod grupy	Nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalistycznych	Wycena punktowa świadczenia [pkt.]	Średni koszt/ pkt. [PLN]	Średni koszt jednostkowy [PLN]	Źródła danych
Poradnia leczenia bólu	świadczenia w zakresie leczenia bólu	02.1.222.001.02	W11	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5	8,77	30,70	[68, 69, 71]
	Poradnia onkologiczna	świadczenia w zakresie onkologii					02.1.240.001.02	

Na podstawie opinii ekspertów medycznych w zakresie leczenia bólu [41] przyjęto, iż chorzy dotknięci przewlekłym bólem nowotworowym, w zależności od indywidualnych potrzeb, korzystają ze świadczeń lekarza podstawowej opieki zdrowotnej. Zgodnie z Zarządzeniem Nr 69/2013/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 27 listopada 2013 r. [70], finansowanie świadczeń lekarza poz realizowane jest na podstawie rocznej stawki kapitacyjnej przypadającej na jednego pacjenta, która korygowana jest współczynnikiem odpowiednim do grupy wiekowej świadczeniobiorcy. W analizie średni wiek chorych określono w oparciu o charakterystykę wyjściową pacjentów z włączonego do analizy efektywności klinicznej [14] randomizowanego badania klinicznego *Imanaka 2013* [43]. Wartość rocznej stawki kapitacyjnej świadczeń lekarza poz pozyskano z Załącznika nr 1 do ww. zarządzenia [70]. W poniższej tabeli przedstawiono średni koszt świadczeń lekarza poz przypadający na pacjenta w okresie 4 tygodni leczenia bólu.

Tabela 38.
Koszty świadczeń lekarza poz – przewlekły ból nowotworowy

Zakres świadczeń	Jednostka rozliczeniowa	Wartość rocznej stawki kapitacyjnej	Średni wiek pacjentów włączonych do analizy efektywności klinicznej	Wartość współczynnika korygującego (grupa wiekowa powyżej 65 lat)	Średni koszt/ 4 tyg / pacjent	Źródła danych
Świadczenia lekarza poz	stawka kapitacyjna	96,00	> 65 lat	2,00	14,77	[43, 70]

W poniższej tabeli zestawiono uwzględnione w analizie wydatki NFZ odpowiadające uśrednionym kosztom opieki nad pacjentem z przewlekłym bólem nowotworowym w 4 tygodniowym horyzoncie czasowym.

Tabela 39.
Koszt opieki nad pacjentem z przewlekłym bólem nowotworowym

Nazwa komórki organizacyjnej/ świadczenia	Odsetek pacjentów korzystających ze świadczeń	Liczba porad	Średni koszt leczenia/ pacjent/ 4 tygodnie
Oddział medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarne	██████	██████	██████
Hospicjum domowe	██████	██████	██████
Poradnia leczenia bólu	██████	██	██████
Poradnia onkologiczna	██████	██	██████
Świadczenia lekarza poz	██████	██████	██████
Suma	100%	-	1 783,33

* z uwagi na fakt, iż świadczenia poz udzielane są wszystkim ubezpieczonym, przedstawione koszty uwzględniają ponoszone przez płatnika publicznego koszty świadczeń lekarza poz
przyjęto 28 osobodni w rozważanym horyzoncie analizy

Koszty opieki nad pacjentem z przewlekłym bólem nienowotworowym

Na podstawie opinii ekspertów medycznych biorących udział w badaniu ankietowym [41] w niniejszej analizie przyjęto, że pacjenci z przewlekłym bólem nienowotworowym korzystają ze świadczeń lekarza podstawowej opieki zdrowotnej, a także ze świadczeń w zakresie leczenia bólu (██████) w zakresie neurologii (poradnia neurologiczna -

██████████ oraz w zakresie ortopedii i traumatologii narządu ruchu (poradnia ortopedyczna ██████████ ██████████ ██████████

W poniższej tabeli (Tabela 40) przedstawiono średnie koszty jednostkowe świadczeń ambulatoryjnych obliczone zgodnie z załącznikami nr 5a i 7 do Zarządzenia Nr 82/2013/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 17 grudnia 2013 r. w sprawie warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna [68, 69]. Średnią cenę za punkt wyznaczono w oparciu o dane na temat liczby i wartości kontraktów zawartych w 2014 roku przez wszystkie oddziały NFZ (Informator o umowach – ambulatoryjna opieka specjalistyczna w zakresie: leczenie bólu, neurologia oraz ortopedia i traumatologia narządu ruchu [71]).

Analiza ekonomiczna tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu (Palexia retard®) w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanywany jedynie po zastosowaniu opłoidowych leków przeciwbólowych

Tabela 40.
Koszty jednostkowe świadczeń ambulatoryjnych – przewlekły ból nienowotworowy

Nazwa komórki organizacyjnej	Nazwa zakresu świadczeń	Kod zakresu świadczeń	Kod grupy	Nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalistycznych	Wycena punktowa świadczenia [pkt.]	Średni koszt/ pkt. [PLN]	Średni koszt jednostkowy [PLN]	Źródła danych
Poradnia leczenia bólu	świadczenia w zakresie leczenia bólu	02.1222.001.02				8,77	30,70	
Poradnia neurologiczna	świadczenia w zakresie neurologii	02.1220.001.02	W11	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5	8,94	31,29	[68, 69, 71]
Poradnia chirurgii urazowo - ortopedycznej	świadczenia w zakresie ortopedii i traumatologii narządu ruchu	02.1580.001.02				8,96	31,36	

Leczenie przeciwbólowe wymaga regularnej oceny dokonywanej przez lekarza poz. W oparciu o charakterystykę wyjściową pacjentów z badań [44, 47, 48] włączonych do analizy efektywności klinicznej [6] określono średni wiek chorych z przewlekłym bólem nienowotworowym w każdej z ww. prób klinicznych. Na tej podstawie, zgodnie z Zarządzeniem Nr 69/2013/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 27 listopada 2013 r. [70] skalkulowano średni koszt świadczeń lekarza poz w przeliczeniu na pacjenta w ciągu 4-tygodniowego okresu leczenia. Wyniki obliczeń przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 41.
Koszty świadczeń lekarza poz – przewlekły ból nienowotworowy

Zakres świadczeń	Jednostka rozliczeniowa	Wartość rocznej stawki kapitacyjnej	Średni wiek pacjentów	Wartość współczynnika korygującego	Średni koszt/ 4 tyg. / pacjent	Źródła danych
Świadczenia lekarza poz	stawka kapitacyjna	96,00	< 65 lat	1,00	7,38	[70]

Poniżej zestawiono średni koszt opieki nad pacjentem z przewlekłym bólem nienowotworowym ważony odsetkami pacjentów korzystających z poszczególnych świadczeń dotyczący 4 tygodni leczenia (przyjęta w modelu długość cyklu).

Tabela 42.
Koszt opieki nad pacjentem z przewlekłym bólem nienowotworowym

Nazwa komórki organizacyjnej	Odsetek pacjentów korzystających ze świadczeń	Liczba porad	Średni koszt leczenia/ pacjent/ 4 tygodnie
Poradnia leczenia bólu	█	█	█
Poradnia neurologiczna	█	█	█
Poradnia chirurgii urazowo - ortopedycznej	█	█	█
Świadczenia lekarza poz	█	█	█
Suma	100,00%	-	227,47

* z uwagi na fakt, iż świadczenia poz udzielane są wszystkim ubezpieczonym, przedstawione koszty uwzględniają ponoszone przez płatnika publicznego koszty świadczeń lekarza poz

4.2.3.2.7 Koszty profilaktyki i leczenia zdarzeń niepożądanych

W niniejszej analizie rozważono koszty profilaktyki i leczenia zaburzeń żołądkowo-jelitowych (zaparcia, nudności/wymioty) występujących w trakcie terapii opioidami, które █ wpływają w klinicznie istotny sposób na jakość życia pacjentów z przewlekłym bólem o dużym nasileniu (nowotworowym bądź nienowotworowym).

Przyjęte w analizie informacje dotyczące zapobiegania i leczenia zdarzeń niepożądanych ze strony układu pokarmowego pojawiających się/nasilających się w trakcie stosowania opioidów pozyskano w wyniku opracowania statystycznego danych z przeprowadzonej ankiety [41]. Eksperti medyczni, opierając się na własnym doświadczeniu, przedstawili standardowe postępowanie profilaktyczne wraz z odsetkami pacjentów stosujących profilaktykę w trakcie zażywania opioidów oraz schematy leczenia stosowanego w przypadku wystąpienia zaparc, nudności i wymiotów. Na potrzeby analizy podane odsetki zostały uśrednione. W przypadku danych o lekach, średnich dobowych dawkach oraz o czasie terapii kryterium wyboru stanowiły █

Profilaktyka zaburzeń żołądkowo-jelitowych

[REDAKT]

[REDAKT]

[REDAKT]

[REDAKT]

[REDAKT]

[REDAKT]

Wykorzystując ceny zaczerpnięte z Indeksu Leków Portalu Medycyna Praktyczna [72] uwzględniono najtańszy preparat w postaci syropu zawierający wskazaną substancję (uwzględniając koszt za dzienną dawkę). Z uwagi na fakt, iż omawiane leki nie są refundowane, koszt wybranego preparatu [REDAKT] ponosi wyłącznie pacjent, a więc dotyczy on perspektywy wspólnej. [REDAKT] W poniższej tabeli przedstawiono przyjęty w analizie koszt profilaktyki zaparc. Pełna lista leków, spośród których dokonano wyboru najtańszego preparatu [REDAKT] znajduje się w załączniku (patrz rozdział 5.3).

Tabela 43.
Koszt profilaktyki wystąpienia zaparc

	Nazwa leku, postać	Zawartość opak.	Poziom odpłatności	Koszt/opak. [PLN]	Dzienna dawka [ml]	Koszt/dzienna dawka [PLN]	Odsetek pacjentów stosujących profilaktykę [%]	Koszt/pacjent	Źródła danych
Przewlekle bólowy nowotworowy	[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]	15,66	[REDAKT]
Przewlekle bólowy nienowotworowy	[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]	19,05	[72, 41]

* niezbędne leki zapewnione są pacjentom w hospicjum stacjonarnym [35], a zatem w kalkulacjach kosztów profilaktyki wystąpienia zaparc nie uwzględniono odsetka pacjentów korzystających z leczenia w ramach hospicjum stacjonarnego (patrz rozdział 4.2.3.2.6)

[REDAKT]

[REDAKT]

[REDAKT]

[REDAKT]

[REDAKT] którego cenę zaczerpnięto z Indeksu

Leków portalu Medycyna Praktyczna [72]. Koszt ww. leku ponosi wyłącznie pacjent, a więc dotyczy on perspektywy wspólnej. W poniższej tabeli przedstawiono rozważony w analizie koszt profilaktyki wystąpienia nudności/wymiotów.

Tabela 44.
Koszt profilaktyki wystąpienia nudności / wymiotów

	Nazwa leku, postać	Zawartość opak.	Poziom odpłatności	Koszt/opak. [PLN]	Dzienna dawka	Koszt/dzienna dawka [PLN]	Odsetek pacjentów stosujących profilaktykę [%]	Koszt/pacient/ []	Źródła danych
Przewlekły ból nowotworowy	█	█	█	█	█	█	█	1,73	[72, 41]
Przewlekły ból nienowotworowy	█	█	█	█	█	█	█	2,10	

* niezbędne leki zapewnione są pacjentom w hospicjum stacjonarym [35], a zatem w kalkulacjach kosztów profilaktyki wystąpienia nudności/wymiotów nie uwzględniono odsetka pacjentów korzystających z leczenia w ramach hospicjum stacjonarnego (patrz rozdział 4.2.3.2.6)

Leczenie zaburzeń żołądkowo-jelitowych

█
█
█
█
█
█
█

Poniższa tabela zestawia koszt leków stosowanych po wystąpieniu zaparć przypadający na pacjenta w okresie 4 tygodni leczenia bólu przewlekłego.

Tabela 45.
Koszt leków stosowanych po wystąpieniu zaparc

Nazwa leku, postać	Zawartość opak.	Poziom odpłatności	Koszt/opak. [PLN]	Dzienna dawka	Koszt/dzienna dawka [PLN]	Odszetek pacjentów uwzględniony w kalkulacjach kosztów	Koszt/pacjent/ [PLN]	Źródła danych
Przewlekły ból nowotworowy	█	█	█	█	█	█	28,65 [^]	[72, 41]
Przewlekły ból nienowotworowy	█	█	█	█	█	█	69,68	

* niezbędne leki zapewnione są pacjentom w hospicjum stacjonarnym [35], a zatem w kalkulacjach kosztów leczenia zaparc nie uwzględniono odsetka pacjentów korzystających z leczenia w ramach hospicjum stacjonarnego (patrz rozdział 4.2.3.2.6)

█ którego cenę zaczerpnięto z Indeksu Leków portalu Medycyna Praktyczna [72]. Koszt ww. leków ponosi wyłącznie pacjent, a więc dotyczy on perspektywy wspólnej. W poniższej tabeli przedstawiono rozważony w analizie koszt leków stosowanych po wystąpieniu nudności i wymiotów przypadający na pacjenta z przewlekłym bólem nowotworowym / nienowotworowym. Pełna lista leków, spośród których dokonano wyboru najtańszego preparatu zawierającego █ znajduje się w załączniku (patrz rozdział 5.3).

Tabela 46.
Koszt leków stosowanych po wystąpieniu nudności i wymiotów

Nazwa leku, postać	Zawartość opak.	Poziom odpłatności	Koszt/opak. [PLN]	Dzienna dawka	Koszt/dzienna dawka [PLN]	Odszetek pacjentów uwzględniony w kalkulacjach kosztów	Koszt/pacjent/ czas stosowania [PLN]	Źródła danych
Przewlekły ból nowotworowy	█	█	█	█	█	█	6,37	
Przewlekły ból nienowotworowy	█	█	█	█	█	█	7,74	[72, 41]
Przewlekły ból nowotworowy	█	█	█	█	█	█	5,77	
Przewlekły ból nienowotworowy	█	█	█	█	█	█	7,01	

* niezbędne leki zapewnione są pacjentom w hospicjum stacjonarnym [35], a zatem w kalkulacjach kosztów leczenia nudności/wymiotów nie uwzględniono odsetka pacjentów korzystających z leczenia w ramach hospicjum stacjonarnego (patrz rozdział 4.2.3.2.6)

W niniejszej analizie rozważono także koszty kontroli stanu zdrowia pacjentów związanej z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych. [REDACTED]

korzysta ze świadczeń lekarza poz lub świadczeń w zakresie leczenia bólu (poradnia leczenia bólu).

Zgodnie z *Katalogiem świadczeń w opiece paliatywnej i hospicyjnej* stanowiącym załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 73/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 9 grudnia 2013 roku [67] jednostką rozliczeniową świadczeń w poradni medycyny paliatywnej jest porada. Średni koszt jednostkowy porady w poradni medycyny paliatywnej wyznaczono w oparciu o dane na temat liczby i wartości kontraktów zawartych w 2014 roku przez wszystkie oddziały NFZ (Informator o umowach – opieka paliatywna i hospicyjna [71]) i przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 47.
Koszt jednostkowy – poradnia medycyny paliatywnej

Nazwa komórki organizacyjnej	Nazwa zakresu świadczeń	Kod zakresu świadczeń	Jednostka rozliczeniowa zakresu świadczeń	Średni koszt jednostkowy [PLN]	Źródła danych
Poradnia Medycyny Paliatywnej	porada w poradni medycyny paliatywnej	15.1180.007.11	porada	34,88	[67, 71]

Odsetki pacjentów korzystających z poszczególnych poradni w związku z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych wraz ze średnią liczbą dodatkowych porad przypadającą na okres 4 tygodni [REDACTED] Należy jednak zaznaczyć, iż uwzględnione w analizie w ramach opieki nad pacjentem z przewlekłym bólem nowotworowym leczenie hospicyjne jest całościową, wszechstronną opieką nad pacjentem chorującym na nieuleczalne, postępujące choroby w końcowym okresie życia, dlatego też pacjenci objęci świadczeniami w hospicjum stacjonarnym lub świadczeniami hospicjum domowego nie korzystają jednocześnie z poradni medycyny paliatywnej. W związku z powyższym odsetek pacjentów korzystających z poradni medycyny paliatywnej proporcjonalnie pomniejszono o odsetek pacjentów leczonych hospicyjnie (patrz rozdział 4.2.3.2.6).

Zestawienie wydatków NFZ na opiekę nad pacjentem z bólem przewlekłym w ramach leczenia zaburzeń żołądkowo-jelitowych (zaparcia, nudności/wymioty) występujących w trakcie terapii opioidami przedstawiono poniżej. Koszty jednostkowe rozważanych świadczeń przedstawiono w Tabeli 47 oraz w rozdziale 4.2.3.2.6.

Tabela 48.
Koszty dodatkowych porad – leczenie zaburzeń żołądkowo-jelitowych

Rodzaj zdarzenia niepożądanego	Nazwa świadczenia	Koszt jednostkowy świadczenia [PLN]	Odsetek pacjentów korzystających ze świadczeń	Liczba porad / 4 tygodnie	Średni koszt leczenia / pacjent
przewlekły ból nowotworowy					
Zaparcia	porada w poradni medycyny paliatywnej	34,88	■	■	19,12 [^]
Nudności/wymioty			■	■	21,87
przewlekły ból nienowotworowy					
Zaparcia	świadczenia w zakresie leczenia bólu	30,70	■	■	59,47
	świadczenia lekarza poz	14,77*	■	■	
Nudności/wymioty	świadczenia w zakresie leczenia bólu	30,70	■	■	35,11
	świadczenia lekarza poz	14,77*	■	■	

*koszt świadczeń lekarza poz/4 tygodnie, niezależny od liczby odbytych porad, wliczony w koszt opieki nad pacjentem z bólem (patrz rozdział 4.2.3.2.6)

Podsumowanie kosztów profilaktyki i leczenia zaburzeń żołądkowo-jelitowych

W poniższej tabeli zebrano wszystkie koszty (w podziale na uwzględnione w analizie perspektywy) związane z profilaktyką i leczeniem zaburzeń żołądkowo-jelitowych (zaparcia, nudności i wymioty) występujących u pacjentów z przewlekłym bólem o dużym nasileniu stosujących opioidy.

Mając na uwadze, iż modelowanie przeprowadzono oddzielnie, uwzględniając charakteru bólu przewlekłego w horyzontach: 4 tygodnie (przewlekły ból nowotworowy) oraz 52 tygodnie (przewlekły ból nienowotworowy) koszty leczenia zaburzeń żołądkowo-jelitowych przedstawiono w przeliczeniu na okres 4 tygodni (długość horyzontu w modelu dla bólu nowotworowego oraz długość cyklu w modelu dla bólu nienowotworowego).

Analiza ekonomiczna tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu (Palexia retard®) w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanywany jedynie po zastosowaniu opłoidowych leków przeciwbólowych

Tabela 49.
Koszty związane z profilaktyką i leczeniem zaburzeń żołądkowo-jelitowych

Kategoria kosztów	Rodzaj bólu	Okres leczenia [dni]	Składowa kosztów		Koszt /pacjent/ 4 tygodnie [PLN]		Sumaryczny koszt /pacjent/ 4 tygodnie [PLN]	
			Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Profilaktyka								
Profilaktyka zaparc	przewlekły ból nowotworowy	■	leki		0,00	15,66	0,00	15,66
			świadczenia/porady		0,00	0,00	0,00	0,00
	przewlekły ból nienowotworowy		leki		0,00	19,05	0,00	19,05
			świadczenia/porady		0,00	0,00	0,00	0,00
Profilaktyka nudności i wymiotów	przewlekły ból nowotworowy	■	leki		0,00	1,73	0,00	1,73
			świadczenia/porady		0,00	0,00	0,00	0,00
	przewlekły ból nienowotworowy		leki		0,00	2,10	0,00	2,10
			świadczenia/porady		0,00	0,00	0,00	0,00
Leczenie								
Leczenie zaparc	przewlekły ból nowotworowy	■	leki		0,00	28,65	19,12	47,77
			świadczenia/porady		19,12	19,12	59,47	129,15
	przewlekły ból nienowotworowy		leki		0,00	69,68	59,47	129,15
			świadczenia/porady		59,47	59,47	21,87	34,01
Leczenie nudności i wymiotów	przewlekły ból nowotworowy	■	leki		0,00	12,14	14,76	26,90
			świadczenia/porady		21,87	21,87	35,11	49,87
	przewlekły ból nienowotworowy		leki		0,00	14,76	14,76	29,52
			świadczenia/porady		35,11	35,11	35,11	70,22

dokonano kalkulacji kosztu leczenia tej grupy zdarzeń. Uwzględniono przy tym wystąpienie tych zdarzeń, które w klinicznie istotny sposób wpływają na jakość życia pacjenta stosującego leki opioidowe (tj. zaparcia, nudności/wymioty) [37, 41, 53, 54].

W celu skalkulowania kosztu leczenia zaburzeń żołądkowo-jelitowych wyznaczono częstości wystąpienia zaparć oraz nudności/wymiotów w grupie pacjentów doświadczających zaburzeń żołądkowo-jelitowych w oparciu o dane z badania *Imanaka 2013* [43]. Przyjęto, iż koszt leczenia zaburzeń żołądkowo-jelitowych jest niezależny od stosowanej przez pacjenta opcji terapeutycznej. W związku z powyższym w kalkulacjach uwzględniono zaczerpnięte z badania *Imanaka 2013* [43] sumaryczne liczebności pacjentów z ramienia tapentadolu ER i oksykodonu CR, u których odnotowano wystąpienie zaparć bądź nudności/wymiotów. Uwzględniając przedstawione w Tabeli 49 koszty leczenia zaparć, nudności/wymiotów oraz skalkulowane częstości ich wystąpienia wyznaczono średni ważony koszt leczenia zaburzeń żołądkowo-jelitowych w 4-tygodniowym horyzoncie analizy. W poniższej tabeli przedstawiono przeprowadzone kalkulacje.

Tabela 50.
Średni ważony koszt leczenia zaburzeń żołądkowo-jelitowych - przewlekły ból nowotworowy

	Pacjenci doświadczający zdarzenia niepożądanego*		Sumaryczny koszt /pacjent/ 4 tygodnie [PLN]		Średni ważony koszt leczenia zaburzeń żołądkowo-jelitowych /pacjent/ 4 tygodnie [PLN]	
	Liczba	Odsetek^#	Persp. NFZ	Persp. wspólna	Persp. NFZ	Persp. wspólna
Zaparcia	115	55,02%	19,12	47,77	21,93	44,02
Nudności/wymioty	109	52,15%	21,87	34,01		

*wartości sumaryczne dla ramienia tapentadolu ER i oksykodonu CR zaczerpnięte z badania *Imanaka 2013* [43]

^z uwagi na przejrzystość przedstawiono wartości zaokrąglone; w kalkulacjach uwzględniono wartości niezaokrąglane

#wyznaczony w odniesieniu do całkowitej liczby pacjentów z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi (N=209) zaczerpniętej z badania *Imanaka 2013* [43]

4.2.3.3. Współczynnik compliance

W niniejszej analizie rozważono dostosowane do indywidualnych potrzeb pacjenta, uśrednione dawkowanie ocenianej interwencji oraz komparatora zaczerpnięte z badań klinicznych [43, 44]. W związku z powyższym przyjęto, iż uwzględnia ono stopień dyscypliny terapeutycznej pacjentów (współczynnik *compliance*).

4.2.3.4. Użyteczności

Zgodnie z badaniami włączonymi do analizy efektywności klinicznej [6], aktualnymi wytycznymi opracowanymi przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej z 2013 roku (PTOK 2013) [12], badaniem populacyjnym [52] oraz opinią eksperta medycznego [redacted] do najczęstszych zdarzeń niepożądanych leczenia z udziałem opioidów należą w pierwszej kolejności zaparcia, nudności i wymioty. [redacted]

[redacted] wymienione wyżej zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie leczenia opioidami w klinicznie istotny sposób wpływają na jakość życia pacjentów z bólem przewlekłym o dużym nasileniu (zarówno nowotworowym jak i nienowotworowym). Uciążliwość omawianych zdarzeń niepożądanych oraz ich wpływ na jakość życia chorych stosujących opioidy podkreślana jest również w publikacjach dotyczących leczenia z udziałem opioidowych leków przeciwbólowych [37, 53, 54].

W celu odnalezienia wartości użyteczności pacjentów z przewlekłym, kontrolowanym bólem oraz użyteczności/obniżenia użyteczności związanych z wystąpieniem zaburzeń żołądkowo-jelitowych przeprowadzono wyszukiwanie w bazach medycznych *Medline* przez *PubMed*, *Cochrane*, *CRD* oraz dokonano przeglądu bazy *Cost-Effectiveness Analysis Registry* [2] (wyszukiwanie zakończono dnia 28.07.2014 patrz rozdz. 5.2). Na poszczególnych etapach wyszukiwania wyłączano duplikaty, postery oraz publikacje w innych językach niż polski, angielski, niemiecki i francuski. Dodatkowo analizowano także piśmiennictwo wybranych publikacji oraz przeprowadzono niezależne wyszukiwanie w przeglądarce internetowej.

Na etapie analizy pełnych tekstów wybranych publikacji w pierwszej kolejności wyszukiwano wartości użyteczności pacjentów z przewlekłym, kontrolowanym bólem oraz użyteczności/obniżenia użyteczności związanych z wystąpieniem zaburzeń żołądkowo-jelitowych (ogółem oraz dla poszczególnych, klinicznie istotnych zdarzeń niepożądanych z tej grupy tj. zaparcie, nudności i wymiotów) w populacji dorosłych pacjentów stosujących opioidy.

Biorąc pod uwagę, iż wyniki analizy efektywności klinicznej [6] wykazały porównywalną skuteczność tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu i oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu bólu, a wyniki włączonych do niej badań klinicznych wskazywały na stosunkowo szybkie osiągnięcie kontroli bólu, w niniejszej analizie za podstawową użyteczność przyjęto wartość dotyczącą pacjentów z kontrolowanym bólem przewlekłym (nie doświadczających zdarzeń niepożądanych bądź przerwania leczenia) wynoszącą 0,695. Rozważana wartość użyteczności została zaczerpnięta z analiz ekonomicznych *Ikenberg 2012* [59] i *Obradovic 2012* [58] włączonych do przeprowadzonego przeglądu analiz ekonomicznych (patrz rozdział 4.6). Omawiana wartość użyteczności została wyznaczona za pomocą kwestionariusza EQ-5D wśród dorosłych pacjentów z przewlekłym bólem o dużym nasileniu włączonych do badań klinicznych porównujących tapentadol ER z oksykodonem CR i placebo: *Afilalo 2010* [47], *Buynak 2010* [48] [redacted]

[redacted] Przyczynami przewlekłego bólu w powyższej grupie pacjentów były: choroba zwyrodnieniowa stawu kolanowego oraz bóle dolnego odcinka kręgosłupa. Wybór przedstawionej wartości użyteczności podyktowany był zarówno spójnością charakterystyki populacji, dla której wyznaczono użyteczność

z charakterystyką populacji docelowej niniejszej analizy, zastosowaną do jej wyznaczenia metodą (znany i powszechnie stosowany kwestionariusz EQ-5D) oraz faktem, iż dwa z trzech ww. badań zostały włączone do analizy efektywności klinicznej [6] (co jest gwarancją spójności danych klinicznych i niniejszej analizy). Zaczerpniętą z analiz *Ikenberg 2012* [59] i *Obradovic 2012* [58] wartość użyteczności zastosowano zarówno w odniesieniu do pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym jak i pacjentów z przewlekłym bólem nowotworowym. Powyższe założenie podyktowane było brakiem wiarygodnych danych na temat użyteczności dotyczącej kontrolowanego bólu badanej w populacji pacjentów z przewlekłym bólem nowotworowym o dużym nasileniu, co zapewne spowodowane jest względami etycznymi (brak jest wiarygodnych badań dotyczących jakości życia w populacji pacjentów onkologicznych). Należy zaznaczyć, iż podobne założenie przyjęli autorzy analizy ekonomicznej wykonanej przez *National Collaborating Centre for Cancer* dla *NICE* [55], w której użyteczność wyznaczona metodą *standard gamble* w populacji pacjentów z przewlekłym bólem dolnego odcinka kręgosłupa została uznana za reprezentatywną w odniesieniu do chorych paliatywnych z zaawansowaną chorobą wymagających zastosowania leków opioidowych. Wpływ omawianego parametru na wyniki analizy użyteczności kosztów został przetestowany w ramach prostej analizy wrażliwości (patrz rozdziały 4.4.2 i 4.5.2).

Z uwagi na klinicznie istotny wpływ zaburzeń żołądkowo-jelitowych (a w szczególności zaparć, nudności i wymiotów) na jakość życia pacjentów z bólem przewlekłym (nowotworowym i nienowotworowym) o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych [37, 41, 53, 54], w niniejszej analizie uwzględniono obniżenie użyteczności pacjentów doświadczających takich zdarzeń niepożądanych.

Danych na temat obniżenia użyteczności z powodu wystąpienia zaparć dostarczyła publikacja *Penning-van Best 2010* [62] zestawiająca wyniki badania jakości życia chorych leczonych opioidami. Powyższe badanie zostało przeprowadzone w 2008 roku w publicznych aptekach holenderskich, które prowadziły rekrutację wśród chorych (bądź ich opiekunów) realizujących receptę na leki opioidowe. Rekrutowani chorzy byli proszeni o wypełnienie zestawu kwestionariuszy poświęconych stosowaniu opioidów, występowaniu zaparć oraz jakości życia. Po uzyskaniu ankiet autorzy badania klasyfikowali respondentów na pacjentów dotkniętych zaawansowaną chorobą i pacjentów dotkniętych chorobą niezaawansowaną. Choroba zaawansowana definiowana była jako ciężka, nieuleczalna i o stosunkowo krótkim przeciętnym dalszym trwaniu życia. Natomiast choroba niezaawansowana określana była jako przewlekłe schorzenie wymagające stosowania opioidów upośledzające, lecz nie stanowiące bezpośredniego zagrożenia życia (np. przewlekły ból dolnego odcinka kręgosłupa). W wyznaczonych grupach chorzy klasyfikowani byli następnie na pacjentów doświadczających bądź nie doświadczających zaparć (w oparciu o pytania zawarte w kwestionariuszach). Wartości użyteczności dla pacjentów z zaawansowaną bądź niezaawansowaną chorobą doświadczających/nie doświadczających zaparć zostały wyznaczone w oparciu o kwestionariusz EQ-5D. W poniższej tabeli zestawiono wyniki badania *Penning-van Beest 2010* [62].

Tabela 51.
Wartości użyteczności zaczerpnięte z badania *Penning-van Best 2010* [62]

Parametr	Choroba zaawansowana		Choroba niezaawansowana		Źródło
	Brak zaparć	Zaparcia	Brak zaparć	Zaparcia	
Mediana użyteczności	0,61	0,41	0,65	0,31	<i>Penning-van Beest 2010</i> [62]

Na podstawie przedstawionych wyżej wyników badania *Penning-van Best 2010* [62] na potrzeby niniejszej analizy wyznaczono wartość obniżenia użyteczności (ang. *disutility*) z powodu zaparć dotyczących chorych leczonych opioidami skalkulowaną jako różnica pomiędzy użytecznością pacjentów nie doświadczających zaparć i użytecznością pacjentów nimi dotkniętych. W odniesieniu do chorych z przewlekłym bólem nowotworowym o dużym nasileniu przyjęto obniżenie użyteczności wyznaczone dla populacji pacjentów z chorobą zaawansowaną, zaś w odniesieniu do chorych z przewlekłym bólem nienowotworowym – *disutility* wyznaczone dla populacji pacjentów z chorobą niezaawansowaną. Przyjęte w analizie podstawowej wartości obniżenia użyteczności przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 52.
Wartości obniżenia użyteczności z powodu zaparć uwzględnione w analizie podstawowej

Parametr	Przewlekły ból nowotworowy o dużym nasileniu	Przewlekły ból nienowotworowy o dużym nasileniu	Źródło
Obniżenie użyteczności z powodu zaparć	0,2 (=0,61-0,41)	0,34 (=0,65-0,31)	<i>Penning-van Beest 2010</i> [62]

Należy zaznaczyć, iż przedstawiona wyżej wartość obniżenia użyteczności wyznaczona w oparciu o wyniki badania *Penning-van Beest 2010* [62] w populacji pacjentów dotkniętych chorobą zaawansowaną została również zastosowana w analizie ekonomicznej wykonanej dla *NICE* [55]. Użyteczności z badania *Penning-van Beest 2010* [62] posłużyły także autorom analizy ekonomicznej *Earnshaw 2010* [63] poświęconej leczeniu zaparć wywołanych przewlekłą terapią opioidową w populacji pacjentów z chorobą podstawową o charakterze zaawansowanym (taką jak: nowotwór, choroby układu krążenia, przewlekła obturacyjna choroba płuc, choroba Alzheimera) z co najmniej miesięcznym przeciętnym dalszym trwaniem życia.

Obniżenie użyteczności związane z wystąpieniem nudności i/lub wymiotów zostało zaczerpnięte z analizy ekonomicznej *Greiner 2006* [56], której celem była ocena efektywności kosztowej fentanyl (system transdermalny) w populacji chorych z przewlekłym bólem nienowotworowym. W skonstruowanym przez autorów analizy modelu ekonomicznym przyjęto wartość obniżenia użyteczności z powodu wystąpienia nudności/wymiotów wyznaczoną za pomocą kwestionariusza SF-36 i wynoszącą 0,113. W niniejszej analizie powyższa wartość została zastosowana zarówno w odniesieniu do populacji z przewlekłym bólem nowotworowym o dużym nasileniu jak i populacji z przewlekłym bólem nienowotworowym o dużym nasileniu, które mogą być właściwie opanowane jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych.

Uwzględniono przy tym wystąpienie tych zdarzeń, które w klinicznie istotny sposób wpływają na jakość życia pacjenta stosującego leki opioidowe (tj. zaparcia, nudności/ wymioty) [37, 41, 53, 54].

Biorąc pod uwagę fakt, iż w badaniu *Imanaka 2013* [43] dotyczącym przewlekłego bólu nowotworowego włączonym do analizy efektywności klinicznej [6], nudności pojawiały się w większej grupie pacjentów niż wymioty, częstość wystąpienia nudności/wymiotów wyznaczono w oparciu o dane dla nudności.

W celu wyznaczenia obniżenia użyteczności w przypadku wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych skalkulowano wagi dla wartości obniżenia użyteczności z powodu zaparć oraz nudności/wymiotów w oparciu o liczebności pacjentów doświadczających ww. zdarzeń zaczerpnięte z badania *Imanaka 2013* [43]. Przyjęto, iż obniżenie jakości życia z powodu zdarzenia niepożądanego jest niezależne od stosowanej przez pacjenta opcji terapeutycznej. W związku z powyższym w kalkulacjach uwzględniono zaczerpnięte z badania *Imanaka 2013* [43] sumaryczne liczebności pacjentów z ramienia tapentadolu ER i oksykodonu CR, u których odnotowano wystąpienie zaparć bądź nudności/wymiotów. Uwzględniając wartości *disutility* z powodu wystąpienia zaparć, nudności/wymiotów oraz skalkulowane wagi wyznaczono średnią ważoną wartość obniżenia użyteczności z powodu wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych. W poniższej tabeli przedstawiono przeprowadzone kalkulacje.

Tabela 53.
Kalkulacje średniej ważonej wartości obniżenia użyteczności z powodu wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych ogółem zastosowanej w analizie podstawowej w populacji pacjentów z przewlekłym bólem nowotworowym o dużym nasileniu

	Pacjenci doświadczający zdarzenia niepożądanego*		Obniżenie użyteczności	Średnia ważona wartość obniżenia użyteczności z powodu zaburzeń żołądkowo-jelitowych [^]
	Liczba	Odsetek ^{^#}		
Zaparcia	115	55,02%	0,2	0,169
Nudności/ wymioty	109	52,15%	0,113	

*wartości sumaryczne dla ramienia tapentadolu ER i oksykodonu CR zaczerpnięte z badania *Imanaka 2013* [43]

[^]z uwagi na przejrzystość przedstawiono wartości zaokrąglone; w kalkulacjach uwzględniono wartości niezaokrąglane

[#]wyznaczony w odniesieniu do całkowitej liczby pacjentów z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi (N=209) zaczerpniętej z badania *Imanaka 2013* [43]

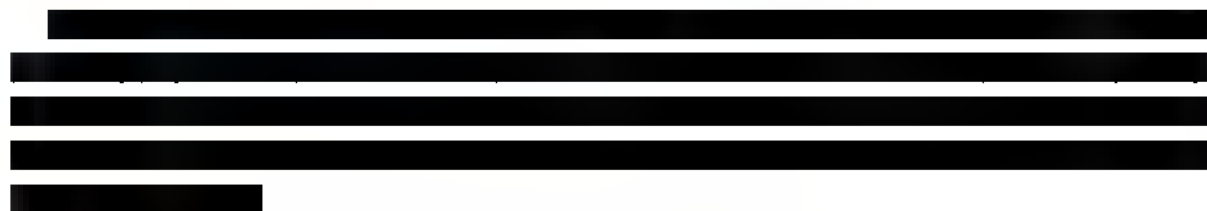
Biorąc pod uwagę zaobserwowane w badaniach klinicznych porównujących TAP_{ER} z OXY_{CR} niższe użyteczności pacjentów przerywających leczenie (z powodu zdarzeń niepożądanych, braku skuteczności) przedstawione przez autorów analiz ekonomicznych *Ikenberg 2012* [59] oraz *Obradovic 2012* [58] w niniejszej analizie w odniesieniu do pacjenta, który przerwał leczenie z udziałem TAP_{ER} lub OXY_{CR}

i rozpoczął leczenie w ramach kolejnej linii zastosowano niższą użyteczność niż jej wartość podstawowa (związana z kontrolą bólu, bez AEs i przerwania leczenia). Posłużono się przy tym przedstawionymi w ww. analizach [59, 58] uśrednionymi dla obu ramion terapeutycznych (tapentadolu ER i oksykodonu CR) wartościami użyteczności pacjentów w momencie przerwania leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz z powodu braku skuteczności leczenia, które zważono liczbą pacjentów doświadczających przerwania leczenia z ww. powodów. W tabeli poniżej przedstawiono kalkulacje użyteczności dotyczącej pacjenta, który przerwał leczenie z udziałem TAP_{ER} lub OXY_{CR} i kontynuuje leczenie przewlekłego bólu (nowotworowego lub nienowotworowego) w ramach kolejnej linii.

Tabela 54.
Kalkulacje średniej ważonej wartości użyteczności pacjenta, który przerwał terapię z udziałem TAP_{ER} lub OXY_{CR} i kontynuuje leczenie przewlekłego bólu w ramach następnej linii

	n	Użyteczność w momencie przerwania leczenia	Źródło
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	569	0,503	[59, 58]
Przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności leczenia	95	0,405	
Srednia ważona użyteczność pacjenta przerywającego leczenie		0,489 [^]	

[^]z uwagi na przejrzystość przedstawiono wartość zaokrągloną; w kalkulacjach uwzględniono wartość niezaokrągloną



4.2.3.5. Zestawienie parametrów modelu

4.2.3.5.1 Model skonstruowany w odniesieniu do przewlekłego bólu nowotworowego

W poniższych tabelach zestawiono parametry dotyczące efektów, użyteczności oraz kosztów uwzględnione w modelu ekonomicznym skonstruowanym dla porównania tapentadolu ER z oksykodonom CR w odniesieniu do przewlekłego bólu nowotworowego.

Tabela 55
Zestawienie wartości parametrów dotyczących efektów i użyteczności wykorzystanych w modelu skonstruowanym w odniesieniu do przewlekłego bólu nowotworowego

Parametr	Wartość parametru		Źródła danych
	TAP _{ER}	OXY _{CR}	
Prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych*	■	■	[43, 6]
Prawdopodobieństwo wystąpienia przerwania leczenia*	■		
Prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu*	■		
Użyteczność przyjęta dla pacjenta z kontrolowanym bólem przewlekłym	■		[58, 59] (patrz

Parametr	Wartość parametru		Źródła danych
	TAP _{ER}	OXY _{CR}	
			rozdział 4.2.3.4)
Wartość obniżenia użyteczności z powodu wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych ogółem		0,169	[43, 56, 62] (patrz rozdział 4.2.3.4)
Użyteczność przyjęta dla pacjenta przerywającego leczenie		0,489	[59, 58] (patrz rozdział 4.2.3.4)

*prawdopodobieństwo braku wystąpienia danego zdarzenia skalkulowano jako prawdopodobieństwo zdarzenia przeciwnego

Tabela 56.
Zestawienie wartości parametrów kosztowych wykorzystanych w modelu skonstruowanym w odniesieniu do przewlekłego bólu nowotworowego

Parametr	Koszt/pacjent/4 tygodnie [PLN]				Źródła danych
	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna		
	TAP _{ER}	OXY _{CR}	TAP _{ER}	OXY _{CR}	
Koszt interwencji/komparatora					[43, 57, 75, Firma Zlecająca]
Koszt kolejnej linii leczenia z udziałem silnych opioidów	5,30	5,61	5,73	6,07	[12, 18, 31, 32, 33, 34, 40, 41, 43, 57, 75, opinia eksperta medycznego]
Koszt opieki nad pacjentem z przewlekłym bólem nowotworowym	1 783,33		1 783,33		[41, 43, 67, 68, 69, 70, 71, opinia eksperta medycznego]
Koszt profilaktyki zdarzeń niepożądanych	0,00		17,39		[41, 72]
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	21,93		44,02		[33, 41, 43, 67, 71, 72]

4.2.3.5.2 Model skonstruowany w odniesieniu do przewlekłego bólu nienowotworowego

W poniższych tabelach zestawiono parametry dotyczące efektów, użyteczności oraz kosztów uwzględnione w modelu ekonomicznym skonstruowanym dla porównania tapentadolu ER z oksykodonem CR w odniesieniu do przewlekłego bólu nienowotworowego.

Tabela 57
Zestawienie wartości parametrów dotyczących efektów i użyteczności wykorzystanych w modelu skonstruowanym w odniesieniu do przewlekłego bólu nienowotworowego

Parametr	Wartość parametru		Źródła danych
	TAP _{ER}	OXY _{CR}	
Prawdopodobieństwo wystąpienia zapać			[44] (patrz rozdział 4.2.3.1.2)
Prawdopodobieństwo wystąpienia			

Parametr	Wartość parametru		Źródła danych
	TAP _{ER}	OXY _{CR}	
nudności/wymiotów	[REDACTED]	[REDACTED]	
Prawdopodobieństwo wystąpienia przerwania leczenia z powodu zaparć*	[REDACTED]	[REDACTED]	[44, 45] (patrz rozdział 4.2.3.1.2)
Prawdopodobieństwo wystąpienia przerwania leczenia z powodu nudności/wymiotów*	[REDACTED]	[REDACTED]	
Prawdopodobieństwo wystąpienia przerwania leczenia z powodu innych zdarzeń niepożądanych*	[REDACTED]	[REDACTED]	[44] (patrz rozdział 4.2.3.1.2)
Prawdopodobieństwo wystąpienia przerwania leczenia z innych przyczyn*	[REDACTED]	[REDACTED]	
Prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu	[REDACTED]	[REDACTED]	[44] (patrz rozdział 4.2.3.1.2)
Użyteczność przyjęta dla pacjenta z kontrolowanym bólem przewlekłym	[REDACTED]	0,695	[58, 59] (patrz rozdział 4.2.3.4)
Wartość obniżenia użyteczności z powodu wystąpienia zaparć	[REDACTED]	0,34	[62]
Wartość obniżenia użyteczności z powodu wystąpienia nudności/wymiotów	[REDACTED]	0,113	[56]
Użyteczność przyjęta dla pacjenta przerywającego leczenie	[REDACTED]	0,489	[59, 58] (patrz rozdział 4.2.3.4)

*prawdopodobieństwo braku wystąpienia danego zdarzenia skalkulowano jako prawdopodobieństwo zdarzenia przeciwnego

Tabela 58.
Zestawienie wartości parametrów kosztowych wykorzystanych w modelu skonstruowanym w odniesieniu do przewlekłego bólu nienowotworowego

Parametr	Koszt/pacjent/cykl [PLN]				Źródła danych
	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna		
	TAP _{ER}	OXY _{CR}	TAP _{ER}	OXY _{CR}	
Koszt interwencji/komparatora	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[44, 57, 75, Firma Zlecająca]

Parametr		Koszt/pacjent/cykl [PLN]				Źródła danych
		Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna		
		TAP _{ER}	OXY _{CR}	TAP _{ER}	OXY _{CR}	
Koszt kolejnej linii leczenia z udziałem silnych opioidów	Rozpoczęcie kolejnej linii leczenia po 1 cyklu modelu	pierwszy cykl kolejnej linii leczenia: 18,14	pierwszy cykl kolejnej linii leczenia: 17,30	pierwszy cykl kolejnej linii leczenia: 20,56	pierwszy cykl kolejnej linii leczenia: 19,61	[18, 31, 32, 40, 41, 44, 57, 75, opinia eksperta medycznego]
		kontynuacja leczenia w ramach kolejnej linii: 19,04	kontynuacja leczenia w ramach kolejnej linii: 18,17	kontynuacja leczenia w ramach kolejnej linii: 21,59	kontynuacja leczenia w ramach kolejnej linii: 20,59	
	Rozpoczęcie kolejnej linii leczenia po cyklu 2+ modelu	pierwszy cykl kolejnej linii leczenia: 25,86	pierwszy cykl kolejnej linii leczenia: 24,29	pierwszy cykl kolejnej linii leczenia: 29,31	pierwszy cykl kolejnej linii leczenia: 27,53	
		kontynuacja leczenia w ramach kolejnej linii: 27,15	kontynuacja leczenia w ramach kolejnej linii: 25,50	kontynuacja leczenia w ramach kolejnej linii: 30,78	kontynuacja leczenia w ramach kolejnej linii: 28,91	
Koszt opieki nad pacjentem z przewlekłym bólem nienowotworowym		227,47		227,47		[44, 47, 48, 41, 68, 69, 70, 71, opinia eksperta medycznego]
Koszt profilaktyki wystąpienia zaparć		0,00		19,05		[41, 72]
Koszt profilaktyki wystąpienia nudności/wymiotów		0,00		2,10		[41, 72]
Koszt leczenia zaparć		59,47		129,15		[41, 44, 47, 48, 68, 69, 70, 71, 72]
Koszt leczenia nudności/wymiotów		35,11		49,87		

4.3. Zestawienie kosztów i konsekwencji

4.3.1. Przewlekły ból nowotworowy

W poniższej tabeli zestawiono elementy kosztów leczenia przewlekłego bólu nowotworowego o dużym nasileniu z udziałem tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu oraz kosztów dotyczących takiego leczenia z udziałem oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu, bez podania końcowej kalkulacji w postaci kosztu inkrementalnego oraz współczynnika ICUR. Przedstawiono także konsekwencje zdrowotne stosowania porównywanych opcji w postaci zyskanych lat życia skorygowanych o jakość (QALYG; ang. *Quality Adjusted Life-Years Gained*). Wyniki zostały przedstawione dla 4-tygodniowego horyzontu czasowego z perspektywy płatnika publicznego (budżet NFZ) oraz wspólnej (budżet NFZ + pacjent). Wartości, w przeliczeniu na pacjenta, pochodzą z obliczeń wykonanych w modelu ekonomicznym. Z uwagi na przyjęty horyzont analizy nie dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych.

Opis poszczególnych elementów kosztów przedstawiono w rozdziale 4.2.3.2, a wyników zdrowotnych w rozdziale 4.2.3.1.1.

Tabela 59.
Wyniki analizy koszty-konsekwencje – tapentadol ER vs. oksykodon CR w leczeniu przewlekłego bólu nowotworowego o dużym nasileniu

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	TAP _{ER}	OXY _{CR}	TAP _{ER}	OXY _{CR}
Koszty				
Koszty technologii medycznej [PLN] bez RSS z RSS	■	■	■	■
Koszty kolejnej linii leczenia [PLN]	0,74	0,78	0,80	0,85
Koszty opieki nad pacjentem z przewlekłym bólem nowotworowym [PLN]	1 624,30	1 624,30	1 624,30	1 624,30
Koszty profilaktyki zdarzeń niepożądanych [PLN]	0,00	0,00	15,84	15,84
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych [PLN]	11,06	13,47	22,20	27,04
Łączne koszty [PLN] bez RSS z RSS	■	■	■	■
Efekty				
Lata życia skorygowane o jakość	■	■	■	■

Największy udział w całkowitych kosztach leczenia dorosłego pacjenta z przewlekłym bólem nowotworowym o dużym nasileniu mają koszty opieki nad takim pacjentem:

- z perspektywy płatnika publicznego: w ramieniu tapentadolu ER (bez/z RSS): ■ a w ramieniu oksykodonu CR: ■
- z perspektywy wspólnej: w ramieniu tapentadolu ER (bez/z RSS): ■ a w ramieniu oksykodonu CR: ■

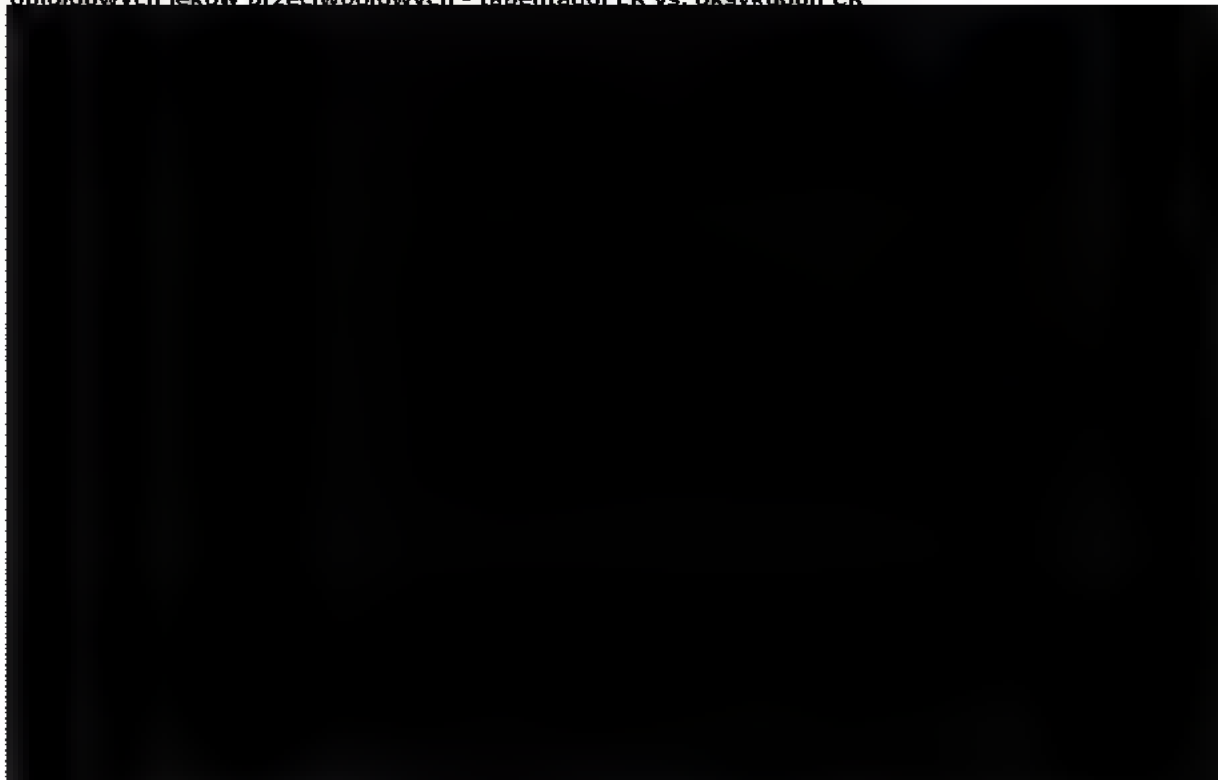
Natomiast udziały kosztów technologii medycznej w całkowitych kosztach leczenia dorosłego pacjenta z przewlekłym bólem nowotworowym o dużym nasileniu kształtują się następująco:

- z perspektywy płatnika publicznego: w ramieniu tapentadolu ER (bez/z RSS): ■ a w ramieniu oksykodonu CR: ■
- z perspektywy wspólnej: w ramieniu tapentadolu ER (bez/z RSS): ■ a w ramieniu oksykodonu CR: ■

Na poniższym wykresie przedstawiono procentowy udział rozważanych składowych kosztów porównywanych interwencji w leczeniu przewlekłego bólu nowotworowego o dużym nasileniu.

Wykres 5

Struktura kosztów w analizowanej populacji dorosłych pacjentów z przewlekłym bólem nowotworowym o dużym nasileniu, który może być opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - tapentadol ER vs. oksykodon CR



4.3.2. Przewlekły ból nienowotworowy

W poniższej tabeli zestawiono elementy kosztów leczenia przewlekłego bólu nienowotworowego o dużym nasileniu z udziałem tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu oraz kosztów dotyczących takiego leczenia z udziałem oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu, bez podania końcowej kalkulacji w postaci kosztu inkrementalnego oraz współczynnika ICUR. Przedstawiono także konsekwencje zdrowotne stosowania porównywanych opcji w postaci zyskanych lat życia skorygowanych o jakość (QALYG; ang. *Quality Adjusted Life-Years Gained*). Wyniki zostały przedstawione dla 52-tygodniowego horyzontu czasowego z perspektywy płatnika publicznego (budżet NFZ) oraz wspólnej (budżet NFZ + pacjent). Wartości, w przeliczeniu na pacjenta, pochodzą z obliczeń wykonanych w modelu ekonomicznym. Z uwagi na przyjęty horyzont analizy nie dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych.

Opis poszczególnych elementów kosztów przedstawiono w rozdziale 4.2.3.2, a wyników zdrowotnych w rozdziale 4.2.3.1.2.

Tabela 60.
Wyniki analizy koszty-konsekwencje – tapentadol ER vs. oksykodon CR w leczeniu przewlekłego bólu nienowotworowego o dużym nasileniu

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	TAP _{ER}	OXY _{CR}	TAP _{ER}	OXY _{CR}
Koszty				
Koszty technologii medycznej [PLN] bez RSS z RSS	■	■	■	■
Koszty kolejnej linii leczenia [PLN]	76,04	97,24	86,20	110,22
Koszty opieki nad pacjentem z przewlekłym bólem nienowotworowym [PLN]	2 729,64	2 729,64	2 729,64	2 729,64
Koszty profilaktyki zdarzeń niepożądanych [PLN]	0,00	0,00	29,00	30,92
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych [PLN]	205,97	329,48	438,86	700,72
Łączne koszty [PLN] bez RSS z RSS	■	■	■	■
Efekty				
Lata życia skorygowane o jakość	■	■	■	■

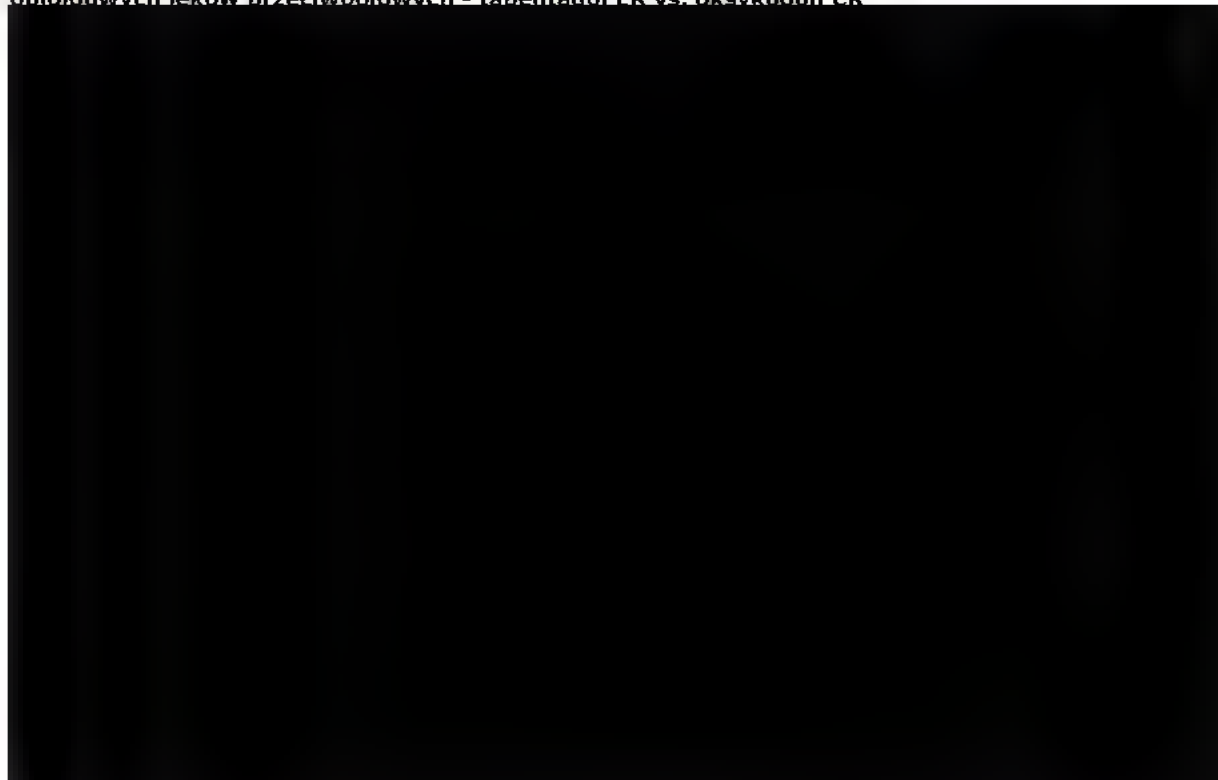
Największe udziały w całkowitych kosztach leczenia dorosłego pacjenta z przewlekłym bólem nienowotworowym o dużym nasileniu mają koszty technologii medycznej oraz koszty opieki nad pacjentem:

- z perspektywy płatnika publicznego:
 - koszty technologii medycznej: w ramieniu tapentadolu ER (bez/z RSS): ■ a w ramieniu oksykodonu CR: ■
 - koszty opieki nad pacjentem z bólem: w ramieniu tapentadolu ER (bez/z RSS): ■ a w ramieniu oksykodonu CR: ■
- z perspektywy wspólnej:
 - koszty technologii medycznej: w ramieniu tapentadolu ER (bez/z RSS): ■ a w ramieniu oksykodonu CR: ■
 - koszty opieki nad pacjentem z bólem: w ramieniu tapentadolu ER (bez/z RSS): ■ a w ramieniu oksykodonu CR: ■

Na poniższym wykresie przedstawiono procentowy udział rozważanych składowych kosztów porównywanych interwencji w leczeniu przewlekłego bólu nienowotworowego o dużym nasileniu.

Wykres 6

Struktura kosztów w analizowanej populacji dorosłych pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym o dużym nasileniu, który może być opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - tapentadol ER vs. oksykodon CR



4.4. Wyniki analizy koszty-użyteczność – przewlekły ból nowotworowy

4.4.1. Analiza podstawowa

W poniższych podrozdziałach przedstawiono wyniki analizy koszty-użyteczność dla rozpatrywanych perspektyw (płatnik publiczny, płatnik publiczny+pacjent), gdzie jednostką efektywności były zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALYG) przy braku uwzględnienia i rozważeniu RSS. Różnicę w kosztach, różnicę w efektach oraz wartość współczynnika ICUR dla przyjętego horyzontu czasowego (4 tygodnie) obliczono w odniesieniu do populacji dorosłych pacjentów z przewlekłym bólem nowotworowym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych.

Wartości, w przeliczeniu na pacjenta, pochodzą z obliczeń wykonanych w skonstruowanym modelu ekonomicznym. Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR obliczany jest wg następującej formuły:

Przedstawiono ponadto ceny zbytu netto za opakowania preparatu Palexia retard® (nieuwzględniające należnego podatku od towarów i usług), przy których współczynnik ICUR jest równy wysokości progu opłacalności – **111 381 PLN/QALYG**.

4.4.1.1. Wyniki bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

W poniższej tabeli zestawiono wyniki analizy użyteczności kosztów dla porównania: tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu vs. oksykodon o przedłużonym uwalnianiu w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłym bólem nowotworowym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych przeprowadzonej przy braku uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka. Przedstawiono ponadto wyniki analizy progowej. Poniższe wyniki pochodzą z kalkulacji przeprowadzonych w programie *TreeAge Pro 2013*.

Tabela 61.
Wyniki analizy koszty-użyteczność i analizy progowej: tapentadol ER vs. oksykodon CR w leczeniu przewlekłego bólu nowotworowego o dużym nasileniu (bez uwzględnienia RSS)

Strategia leczenia	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna (NFZ + pacjent)	
	TAP _{ER}	OXY _{CR}	TAP _{ER}	OXY _{CR}
Koszt leczenia [PLN]	■	■	■	■
Koszt inkrementalny [PLN]	■		■	
Efekt [QALY]	■	■	■	■
Efekt inkrementalny [QALYG]	0,00072 QALYG		0,00072 QALYG	
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR [PLN/QALYG]	58 953 PLN/QALYG		50 498 PLN/QALYG	
Cena zbytu netto preparatu Palexia retard®, przy której ICUR = 111 381 PLN/QALYG:				
Palexia retard® 50 mg	■	■	■	■
Palexia retard® 100 mg	■	■	■	■
Palexia retard® 150 mg	■	■	■	■
Palexia retard® 200 mg	■	■	■	■
Palexia retard® 250 mg	■	■	■	■

Wyniki analizy koszty-użyteczność przeprowadzonej bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka w obu rozważanych perspektywach (NFZ, wspólna) wykazały, że leczenie przewlekłego bólu nowotworowego o dużym nasileniu z udziałem tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu (preparat Palexia retard®) jest bardziej kosztowne, lecz przynosi równocześnie lepsze efekty w postaci zyskanych lat życia skorygowanych o jakość w porównaniu z leczeniem z udziałem oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu.

Przeprowadzona przy braku uwzględnienia RSS analiza wykazała, iż koszt zyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALYG) w przypadku zastąpienia terapii z udziałem oksykodonu CR terapią z udziałem tapentadolu ER (preparat Palexia retard®) wynosi:

- z perspektywy płatnika publicznego: 58 953 PLN/QALYG;
- z perspektywy wspólnej: 50 498 PLN/QALYG.

Biorąc pod uwagę wysokość progu opłacalności kosztowej obowiązującego w Polsce (111 381 PLN/QALYG [78, 79]) oraz przedstawione wyżej wyniki należy uznać, że zastosowanie tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłym bólem nowotworowym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu

opiodowych leków przeciwbólowych stanowi strategię efektywną kosztowo w porównaniu z zastosowaniem oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu zarówno z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) jak i z perspektywy wspólnej bez uwzględnienia RSS.

4.4.1.2. Wyniki z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

Poniższa tabela zestawia wyniki analizy użyteczności kosztów dla porównania: tapentadol o przedłużonym uwalnianiu vs. oksykodon o przedłużonym uwalnianiu w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłym bólem nowotworowym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych przeprowadzonej przy uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka (patrz rozdział 4.2.3.2.2). Przedstawiono ponadto wyniki analizy progowej. Poniższe wyniki pochodzą z kalkulacji przeprowadzonych w programie *TreeAge Pro 2013*.

Tabela 62.
Wyniki analizy koszty-użyteczność i analizy progowej: tapentadol ER vs. oksykodon CR w leczeniu przewlekłego bólu nowotworowego o dużym nasileniu (z uwzględnieniem RSS)

Strategia leczenia	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna (NFZ + pacjent)	
	TAP _{ER}	OXY _{CR}	TAP _{ER}	OXY _{CR}
Koszt leczenia [PLN]	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt inkrementalny [PLN]	██████████	██████████	██████████	██████████
Efekt [QALY]	██████████	██████████	██████████	██████████
Efekt inkrementalny [QALYG]	0,00072 QALYG		0,00072 QALYG	
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR [PLN/QALYG]	██████████		██████████	
Cena zbytu netto preparatu Palexia retard®, przy której ICUR = 111 381 PLN/QALYG:				
Palexia retard® 50 mg	██████████		██████████	
Palexia retard® 100 mg	██████████		██████████	
Palexia retard® 150 mg	██████████		██████████	
Palexia retard® 200 mg	██████████		██████████	
Palexia retard® 250 mg	██████████		██████████	

Wyniki analizy koszty-użyteczność przeprowadzonej z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka w obu rozważanych perspektywach (NFZ, wspólna) wykazały, że leczenie przewlekłego bólu nowotworowego o dużym nasileniu z udziałem tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu (preparat Palexia retard®) jest ██████████ w postaci zyskanych lat życia skorygowanych o jakość w porównaniu z leczeniem z udziałem oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu.

Przeprowadzona przy uwzględnieniu RSS analiza wykazała, iż koszt zyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALYG) w przypadku zastąpienia terapii z udziałem oksykodonu CR terapią z udziałem tapentadolu ER (preparat Palexia retard®) wynosi:

- z perspektywy płatnika publicznego: ██████████;

- z perspektywy wspólnej: ██████████.

Biorąc pod uwagę wysokość progu opłacalności kosztowej obowiązującego w Polsce (111 381 PLN/QALYG [78, 79]) oraz przedstawione wyżej wyniki należy uznać, że zastosowanie tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłym bólem nowotworowym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych stanowi strategię ██████████ w porównaniu z zastosowaniem oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu zarówno z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) jak i z perspektywy wspólnej przy uwzględnieniu RSS.

4.4.2. Analiza wrażliwości

4.4.2.1. Założenia prostej analizy wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono prostą analizę wrażliwości, w ramach której oceniono wpływ zmiany kluczowych, „niepewnych” parametrów i przyjętych założeń na wyniki analizy użyteczności kosztów.

Analizę wrażliwości przeprowadzono przy założeniu następujących zmian dla parametrów analizy użyteczności kosztów przeprowadzonej dla porównania tapentadol o przedłużonym uwalnianiu vs. oksykodon o przedłużonym uwalnianiu w odniesieniu do przewlekłego bólu nowotworowego o dużym nasileniu:

- minimalna/maksymalna wartość prawdopodobieństwa wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych w ramieniu wnioskowanej technologii w oparciu o wartości graniczne ryzyka względnego (95% CI) ich wystąpienia wyznaczone na podstawie danych z badania *Imanaka 2013* [43] (patrz Tabela 2);
- użyteczność pacjenta z kontrolowanym bólem przewlekłym zaczerpnięta z analizy ekonomicznej wykonanej przez *National Collaborating Centre for Cancer* dla *NICE* [55] wyznaczona w oparciu o badanie *Goossens 1999* [61];
- obniżenie użyteczności z powodu wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych wyznaczone w oparciu o dane z analizy ekonomicznej *Greiner 2006* [56];
- obniżenie użyteczności z powodu wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych w oparciu o dane z badania *Schmier 2002* [65];
- dawkowanie porównywanych opcji terapeutycznych zgodne z dawkowaniem wyrażonym w postaci median wartości modalnych całkowitych dziennych dawek TAP_{ER} i OXY_{CR} zaczerpniętym z badania *Imanaka 2013* [43];
- minimalny/maksymalny odsetek pacjentów korzystających ze świadczeń w hospicjum stacjonarnym w ramach opieki nad pacjentem z przewlekłym bólem nowotworowym o dużym nasileniu przyjęty w oparciu o wyniki badania ankietowego [41];

- minimalny/maksymalny odsetek pacjentów korzystających ze świadczeń w poradni medycyny paliatywnej w ramach leczenia zaburzeń żołądkowo-jelitowych przyjęty w oparciu o wyniki badania ankietowego [41];
- minimalna/maksymalna liczba porad w poradni medycyny paliatywnej w ramach leczenia zaburzeń żołądkowo-jelitowych przyjęta w oparciu o wyniki badania ankietowego [41].

W poniższej tabeli przedstawiono wartości oraz uzasadnienie wyboru parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości stanowiących zakres zmienności parametrów rozważonych w analizie podstawowej.

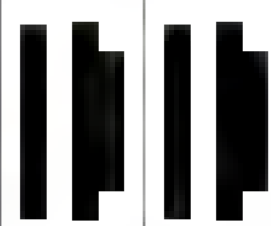
Tabela 63.
Parametry wykorzystane w analizie wrażliwości wraz z uzasadnieniem ich wyboru – tapentadol ER vs. oksykodon CR w leczeniu przewlekłego bólu nowotworowego o dużym nasileniu

Zmienny parametr	Wartość przyjęta w analizie podstawowej	Wartość przyjęta w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych w ramieniu wnioskowanej technologii	■	■	<p>Prawdopodobieństwa w ramieniu TAP_{ER} wyznaczone jako iloczyn prawdopodobieństwa wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych w ramieniu OXY_{ck} oraz dolnej i górnej granicy 95% przedziału ufności ryzyka względnego skalkulowanego w oparciu o wyniki badania <i>Imanaka 2013</i> [43] (patrz Tabela 2). Przedstawione prawdopodobieństwa obrazują zakres zmienności rozważanego parametru dotyczącego efektów zdrowotnych w zakresie bezpieczeństwa uzyskany w oparciu o wyniki badania RCT [43] włączonego do analizy efektywności klinicznej [6], co uzasadnia ich uwzględnienie w analizie wrażliwości i jest zgodne z <i>Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 w sprawie minimalnych wymagań</i> [4].</p>
użyteczność przyjęta dla pacjenta z kontrolowanym bólem przewlekłym	0,695	0,592	<p>Wartość użyteczności dotycząca kontrolowanego bólu przewlekłego wyznaczona przez autorów analizy ekonomicznej wykonanej dla NICE [55] w oparciu o wyniki badania Goossens 1999 [61], w którym do oceny wartości użyteczności pacjentów z przewlekłym bólem dolnego odcinka kręgosłupa zastosowano metodę <i>standard gamble</i>. Została wybrana jako alternatywna w stosunku do wartości wykorzystanej w analizie podstawowej ze względu na zastosowaną metodę jej wyznaczenia (<i>standard gamble</i>), mniejszą liczebność próby, w której została wyznaczona oraz nieco mniej zgodną charakterystykę wyjściową pacjentów w stosunku do próby wiązanej do badania klinicznego <i>Imanaka 2013</i> [43] (średni wiek pacjentów). Wybrana do analizy wrażliwości wartość spełnia kryterium dotyczącej kontroli bólu przewlekłego i została przyjęta jako odpowiednia w odniesieniu do chorych z kontrolowanym przewlekłym bólem nowotworowym wymagającym zastosowania silnych opioidów (autorzy analizy wykonanej dla NICE [55] również uznali ją za reprezentatywną w odniesieniu do chorych paliatywnych z zaawansowaną chorobą wymagających zastosowania leków opioidowych).</p>

Zmienny parametr	Wartość przyjęta w analizie podstawowej	Wartość przyjęta w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
wartość obniżenia użyteczności z powodu wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych ogółem	0,169	0,150	Alternatywna w stosunku do przyjętej w analizie podstawowej, wartość obniżenia użyteczności skalkulowana w oparciu o wartości <i>disutility</i> z powodu wystąpienia zaparc (0,165) i nudności/wymiotów (użyta w analizie podstawowej wartość 0,113) zaczerpnięte z analizy ekonomicznej Greiner 2006 [56]. Z uwagi na fakt, iż powyższa analiza dotyczyła oceny efektywności kosztowej silnego opioidu w populacji chorych z przewlekłym bólem nienowotworowym uwzględnienie danych w niej zawartych w ramach niniejszej analizy wrażliwości jest uzasadnione zblizona charakterystyką populacji.
		0,176	Alternatywna w stosunku do przyjętej w analizie podstawowej, wartość obniżenia użyteczności skalkulowana w oparciu o zaczerpnięte z badania Schmier 2002 [65] (wyznaczone przy użyciu kwestionariuszy MOS SF-36 i QLQ SF-36) wartości użyteczności dotyczące: braku bólu i zdarzeń niepożądanych w badanej populacji (0,88), wystąpienia zaparc o nasileniu umiarkowanym (0,74) i wystąpienia nudności o nasileniu umiarkowanym (0,69). Uwzględnienie obniżenia użyteczności odnoszącego się do zaburzeń żołądkowo-jelitowych o nasileniu umiarkowanym jest odwołanie w odniesieniu do wyników badania klinicznego Imanaka 2013 [43], w którym zaburzenia żołądkowo-jelitowe nie miały zwykle ciężkiego charakteru. Wyznaczona wartość obniżenia użyteczności jest adekwatna w stosunku do charakterystyki rozważanej populacji, gdyż badanie Schmier 2002 [65] dotyczyło dorosłych pacjentów z przewlekłym bólem nowotworowym bądź nienowotworowym.

Zmienny parametr	Wartość przyjęta w analizie podstawowej	Wartość przyjęta w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
dawkowanie porównywanych opcji terapeutycznych	TDD: TAP _{ER} : 64,50 mg OXY _{CR} : 13,80 mg	TDD: TAP _{ER} : 50 mg OXY _{CR} : 10 mg	Alternatywne dawkowanie porównywanych opcji terapeutycznych zaczerpnięte z badania klinicznego <i>Imanaka 2013</i> [43]. Różnica wielkości całkowitych dziennych dawek rozważanych w ramach analizy podstawowej i analizy wrażliwości wynika z innego sposobu ich kalkulacji przedstawionego przez autorów badania klinicznego (odpowiednio, mediana średnich całkowitych dziennych dawek bądź mediana wartości modalnych całkowitych dziennych dawek). Uwzględnienie alternatywnego dawkowania TAP _{ER} i OXY _{CR} w analizie wrażliwości jest w pełni uzasadnione biorąc pod uwagę fakt, iż zaczerpnięto je z tego samego badania klinicznego, którego wyniki zostały zaimplementowane do niniejszej analizy ekonomicznej. Zmiana dawkowania TAP _{ER} i OXY _{CR} pociąga za sobą zmianę dawkowania silnych opioidów w ramach kolejnej linii leczenia (szczegóły – patrz rozdział 5.4.1).
odsetek pacjentów korzystających ze świadczeń w hospicjum stacjonarnym w ramach opieki nad pacjentem z przewlekłym bólem nowotworowym o dużym nasileniu	█	█ █	Minimalna oraz maksymalna wartość odsetka pacjentów korzystających ze świadczeń w hospicjum stacjonarnym w ramach opieki nad pacjentem z przewlekłym bólem nowotworowym o dużym nasileniu uzyskana od ekspertów medycznych w dziedzinie leczenia bólu w ramach przeprowadzonego badania ankietowego [41]. Przyjęcie wartości skrajnych pozwala na przetestowanie wyznaczonej w badaniu ankietowym zmienności tego parametru zgodnej z polską praktyką kliniczną. Szczegółowe kalkulacje kosztów, które uległy zmianie pod wpływem omawianego parametru – patrz rozdział 5.4.1
odsetek pacjentów korzystających ze świadczeń w poradni medycyny paliatywnej w ramach leczenia zaburzeń żołądkowo-jelitowych	█ █	█ █ █ █	Minimalna oraz maksymalna wartość odsetka pacjentów z przewlekłym bólem nowotworowym korzystających ze świadczeń w poradni medycyny paliatywnej w związku z leczeniem zaburzeń żołądkowo-jelitowych (zaparcia, nudności/wymioty) uzyskana od ekspertów medycznych w dziedzinie leczenia bólu w ramach przeprowadzonego badania ankietowego [41]. Przyjęcie wartości skrajnych pozwala na przetestowanie wyznaczonej w badaniu ankietowym zmienności tego parametru zgodnej z polską praktyką kliniczną. Szczegółowe kalkulacje kosztów, które uległy zmianie pod wpływem omawianego parametru – patrz rozdział 5.4.1

Analiza ekonomiczna tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu (Palexia retard®) w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanywany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych

Zmienny parametr	Wartość przyjęta w analizie podstawowej	Wartość przyjęta w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
liczba porad w poradni medycyny paliatywnej w ramach leczenia zaburzeń żołądkowo-jelitowych			<p>Minimalna oraz maksymalna liczba porad w poradni medycyny paliatywnej odbywana przez pacjenta przewlekłym bólem nowotworowym w związku z leczeniem zaburzeń żołądkowo-jelitowych (zaparcia, nudności/wymioty) uzyskana od ekspertów medycznych w dziedzinie leczenia bólu w ramach przeprowadzonego badania ankietowego [41]. Przyjęcie wartości skrajnych pozwala na przetestowanie w ramach analizy wrażliwości wyznaczonej w badaniu ankietowym zmienności tego parametru zgodnej z polską praktyką kliniczną.</p> <p>Szczegółowe kalkulacje kosztów, które uległy zmianie pod wpływem omawianego parametru – patrz rozdział 5.4.1</p>

4.4.2.2. Wyniki prostej analizy wrażliwości

W poniższych podrozdziałach zestawiono wyniki prostej analizy wrażliwości porównującej tapentadol o przedłużonym uwalnianiu z oksykodonem o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym bólem nowotworowym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych przeprowadzonej dla obu rozważanych perspektyw (płatnik publiczny, wspólna) bez i z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka. Przedstawiono ponadto ceny zbytu netto za opakowania preparatu Palexia retard® (nieuwzględniające należnego podatku od towarów i usług), przy których współczynnik ICUR jest równy wysokości progu opłacalności – **111 381 PLN/QALYG**.

4.4.2.2.1 Wyniki bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

W tabeli poniżej zestawiono wyniki prostej analizy wrażliwości oraz analizy progowej przeprowadzonych z perspektywy płatnika publicznego bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka. Przedstawione niżej wyniki pochodzą z kalkulacji przeprowadzonych w programie *TreeAge Pro 2013*.

Tabela 64.
Wyniki prostej analizy wrażliwości oraz analizy progowej: tapentadol ER vs. oksykodon CR w leczeniu przewlekłego bólu nowotworowego o dużym nasileniu – perspektywa NFZ, bez uwzględnienia RSS

Parametr	Tapentadol ER		Oksykodon CR		ICUR [PLN/QALYG]	Analiza progowa - Cena zbytu netto tapentadolu ER [PLN], przy której ICUR = 111 381 PLN/QALYG				
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]		Palexia retard® 50 mg	Palexia retard® 100 mg	Palexia retard® 150 mg	Palexia retard® 200 mg	Palexia retard® 250 mg
Stan podstawowy	█	█	█	█	58 953	█	█	█	█	█
Minimalne prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych w ramieniu TAP _{ER}	█	█	█	█	32 542	█	█	█	█	█
Maksymalne prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych w ramieniu TAP _{ER}	█	█	█	█	396 160	█	█	█	█	█
Użyteczność przyjęta dla pacjenta z kontrolowanym bólem przewlekłym zaczerpnięta z analizy ekonomicznej NICE [55]	█	█	█	█	58 953	█	█	█	█	█
Wartość obniżenia użyteczności z powodu wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych ogółem na podstawie Schmier 2002 [65]	█	█	█	█	56 562	█	█	█	█	█

Analiza ekonomiczna tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu (Palexia retard®) w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych

Parametr	Tapentadol ER		Oksykodon CR		ICUR [PLN/QALYG]	Analiza progowa - Cena zbytu netto tapentadolu ER [PLN], przy której ICUR = 111 381 PLN/QALYG				
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]		Palexia retard® 50 mg	Palexia retard® 100 mg	Palexia retard® 150 mg	Palexia retard® 200 mg	Palexia retard® 250 mg
Wartość obniżenia użyteczności z powodu wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych ogółem na podstawie Greiner 2006 [56]	■	■	■	■	66 536	■	■	■	■	■
Alternatywne dawkowanie porównywalnych opcji terapeutycznych	■	■	■	■	46 900	■	■	■	■	■
Minimalny odsetek pacjentów korzystających ze świadczeń w hospicjum stacjonarnym w ramach opieki nad pacjentem z przewlekłym bólem nowotworowym	■	■	■	■	67 520	■	■	■	■	■
Maksymalny odsetek pacjentów korzystających ze świadczeń w hospicjum stacjonarnym w ramach opieki nad pacjentem z przewlekłym bólem nowotworowym	■	■	■	■	52 313	■	■	■	■	■
Minimalny odsetek pacjentów korzystających z poradni medycyny paliatywnej w ramach leczenia zaburzeń żołądkowo-jelitowych	■	■	■	■	61 807	■	■	■	■	■

Analiza ekonomiczna tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu (Palexia retard®) w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanywany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych

Parametr	Tapentadol ER		Oksykodon CR		ICUR [PLN/QALYG]	Analiza progowa - Cena zbytu netto tapentadolu ER [PLN], przy której ICUR = 111 381 PLN/QALYG				
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]		Palexia retard® 50 mg	Palexia retard® 100 mg	Palexia retard® 150 mg	Palexia retard® 200 mg	Palexia retard® 250 mg
Maksymalny odsetek pacjentów korzystających z poradni medycyny paliatywnej w ramach leczenia zaburzeń żołądkowo-jelitowych	█	█	█	█	58 002	█	█	█	█	█
Minimalna liczba porad w poradni medycyny paliatywnej w ramach leczenia zaburzeń żołądkowo-jelitowych	█	█	█	█	60 447	█	█	█	█	█
Maksymalna liczba porad w poradni medycyny paliatywnej w ramach leczenia zaburzeń żołądkowo-jelitowych	█	█	█	█	56 551	█	█	█	█	█

W tabeli poniżej zestawiono wyniki prostej analizy wrażliwości oraz analizy progowej przeprowadzonych z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta) bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka. Przedstawione niżej wyniki pochodzą z kalkulacji przeprowadzonych w programie TreeAge Pro 2013.

Tabela 65.
Wyniki prostej analizy wrażliwości oraz analizy progowej: tapentadol ER vs. oksykodon CR w leczeniu przewlekłego bólu nowotworowego o dużym nasileniu – perspektywa wspólna, bez uwzględnienia RSS

Parametr	Tapentadol ER		Oksykodon CR		ICUR [PLN/QALYG]	Analiza progowa - Cena zbytu netto tapentadolu ER [PLN], przy której ICUR = 111 381 PLN/QALYG				
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]		Palexia retard® 50 mg	Palexia retard® 100 mg	Palexia retard® 150 mg	Palexia retard® 200 mg	Palexia retard® 250 mg
Stan podstawowy	█	█	█	█	50 498	█	█	█	█	█
Minimalne prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych w ramieniu TAP _{ER}	█	█	█	█	26 230	█	█	█	█	█
Maksymalne prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych w ramieniu TAP _{ER}	█	█	█	█	360 354	█	█	█	█	█
Użyteczność przyjęta dla pacjenta z kontrolowanym bólem przewlekłym zaczerpnięta z analizy ekonomicznej NICE [55]	█	█	█	█	50 498	█	█	█	█	█
Wartość obniżenia użyteczności z powodu wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych ogółem na podstawie Schmier 2002 [65]	█	█	█	█	48 450	█	█	█	█	█

Parametr	Tapentadol ER		Oksykodon CR		ICUR [PLN/QALYG]	Analiza progowa - Cena zbytu netto tapentadolu ER [PLN], przy której ICUR = 111 381 PLN/QALYG				
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]		Palexia retard® 50 mg	Palexia retard® 100 mg	Palexia retard® 150 mg	Palexia retard® 200 mg	Palexia retard® 250 mg
Wartość obniżenia użyteczności z powodu wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych ogółem na podstawie Greiner 2006 [56]	■	■	■	■	56 994	■	■	■	■	■
Alternatywne dawkowanie porównywalnych opcji terapeutycznych	■	■	■	■	39 855	■	■	■	■	■
Minimalny odsetek pacjentów korzystających ze świadczeń w hospicjum stacjonarnym w ramach opieki nad pacjentem z przewlekłym bólem nowotworowym	■	■	■	■	57 840	■	■	■	■	■
Maksymalny odsetek pacjentów korzystających ze świadczeń w hospicjum stacjonarnym w ramach opieki nad pacjentem z przewlekłym bólem nowotworowym	■	■	■	■	44 812	■	■	■	■	■
Minimalny odsetek pacjentów korzystających z poradni medycyny paliatywnej w ramach leczenia zaburzeń żołądkowo-jelitowych	■	■	■	■	53 353	■	■	■	■	■

Parametr	Tapentadol ER		Oksykodon CR		ICUR [PLN/QALYG]	Analiza progowa - Cena zbytu netto tapentadolu ER [PLN], przy której ICUR = 111 381 PLN/QALYG				
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]		Palexia retard® 50 mg	Palexia retard® 100 mg	Palexia retard® 150 mg	Palexia retard® 200 mg	Palexia retard® 250 mg
Maksymalny odsetek pacjentów korzystających z poradni medycyny paliatywnej w ramach leczenia zaburzeń żołądkowo-jelitowych	█	█	█	█	49 547	█	█	█	█	█
Minimalna liczba porad w poradni medycyny paliatywnej w ramach leczenia zaburzeń żołądkowo-jelitowych	█	█	█	█	51 992	█	█	█	█	█
Maksymalna liczba porad w poradni medycyny paliatywnej w ramach leczenia zaburzeń żołądkowo-jelitowych	█	█	█	█	48 095	█	█	█	█	█

Prosta analiza wrażliwości, przeprowadzona w celu zweryfikowania wpływu przyjętych założeń na wyniki analizy koszty-użyteczność porównującej koszty i efekty leczenia przewlekłego bólu nowotworowego o dużym nasileniu z udziałem tapentadolu ER (preparat Palexia retard®) z kosztami i efektami leczenia z udziałem oksykodonu CR generalnie wykazała stabilność wyników, zgodnie z którymi leczenie z udziałem tapentadolu ER jest strategią droższą lecz przynoszącą równocześnie lepsze efekty w postaci zyskanych lat życia skorygowanych o jakość w porównaniu z terapią oksykodonom CR zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej (przy braku uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka). Biorąc pod uwagę skalkulowane współczynniki ICUR oraz wysokość progu opłacalności kosztowej w Polsce można uznać, iż przetestowanie większości (za wyjątkiem jednego) parametrów analizy wrażliwości dla obu perspektyw i przy braku uwzględnienia RSS potwierdziło, iż tapentadol ER stosowany w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłym bólem nowotworowym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych jest strategią kosztowo-efektywną w porównaniu z oksykodonom CR. Parametrami, przy których obserwowano największe zmiany w porównaniu do wyjściowej wartości współczynnika ICUR były:

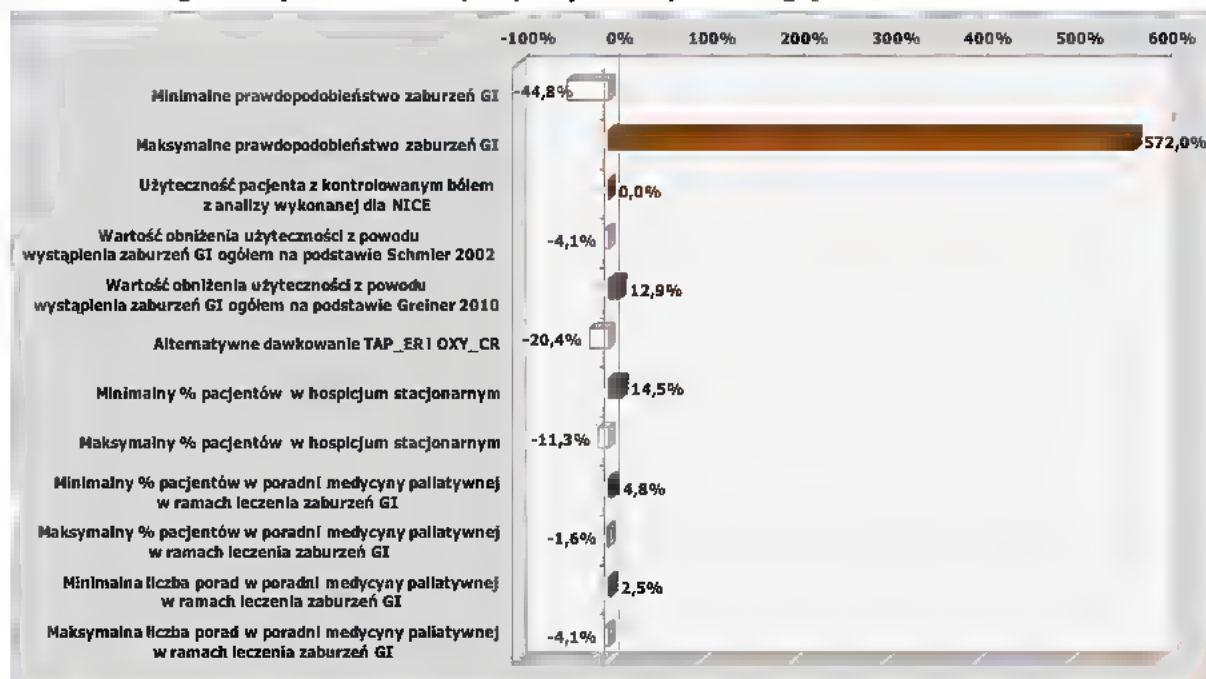
- Minimalne prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych w ramieniu TAP_{ER} (spadek ICUR o 44,8%/48,1% w stosunku do wyników analizy podstawowej przeprowadzonej z perspektywy NFZ/wspólnej);
- Maksymalne prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych w ramieniu TAP_{ER} (ok. 7-krotny wzrost ICUR w stosunku do wyników analizy podstawowej przeprowadzonej z perspektywy NFZ/wspólnej).

Wymienione wyżej parametry uwzględniły zakres zmienności prawdopodobieństwa wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych ogółem w ramieniu tapentadolu ER w oparciu o 95% przedział ufności ryzyka względnego ich wystąpienia wyznaczonego na podstawie wyników badania *Imanaka 2013* [43]. Przytoczony wyżej rozrzut wyników analizy podstawowej przy uwzględnieniu omawianych parametrów spowodowany jest w głównej mierze silnym wpływem wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych na jakość życia pacjenta stosującego opioidy, który potwierdzili polscy eksperci medyczni uczestniczący w przeprowadzonym badaniu ankietowym [41] oraz autorzy publikacji dotyczących tego zagadnienia [37, 53, 54]. W związku z powyższym zmiana prawdopodobieństwa wystąpienia tych zaburzeń znacząco wpływa na efekt w postaci lat życia skorygowanych o jakość, a to przekłada się na skalkulowane współczynniki ICUR.

Na poniższych wykresach przedstawiono procentowe zmiany współczynników ICUR skalkulowanych dla testowanych parametrów analizy wrażliwości względem współczynników ICUR uzyskanych w analizie podstawowej.

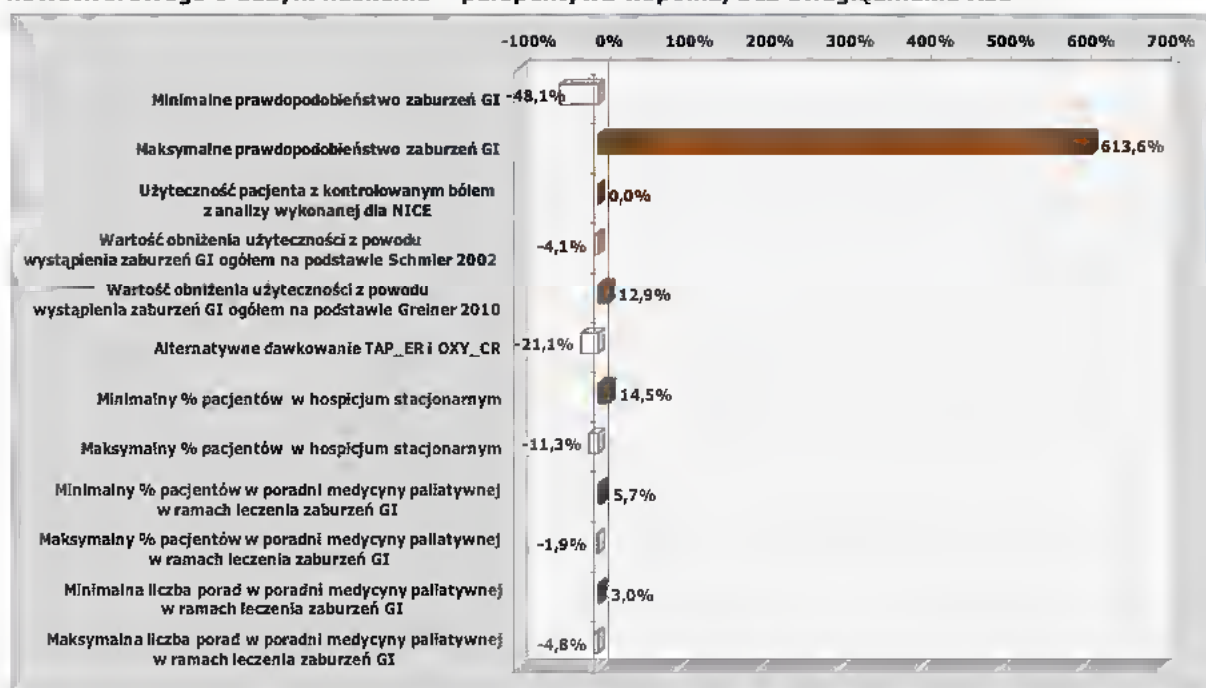
Wykres 7

Wyniki prostej analizy wrażliwości: tapentadol ER vs. oksykodon CR w leczeniu przewlekłego bólu nowotworowego o dużym nasileniu – perspektywa NFZ, bez uwzględnienia RSS



Wykres 8

Wyniki prostej analizy wrażliwości: tapentadol ER vs. oksykodon CR w leczeniu przewlekłego bólu nowotworowego o dużym nasileniu – perspektywa wspólna, bez uwzględnienia RSS



4.4.2.2.2 Wyniki z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

W tabeli poniżej zestawiono wyniki prostej analizy wrażliwości oraz analizy progowej przeprowadzonych z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka. Przedstawione niżej wyniki pochodzą z kalkulacji przeprowadzonych w programie *TreeAge Pro 2013*.

Tabela 66.
Wyniki prostej analizy wrażliwości oraz analizy progowej: tapentadol ER vs. oksykodon CR w leczeniu przewlekłego bólu nowotworowego o dużym nasileniu – perspektywa NFZ, z uwzględnieniem RSS

Parametr	Tapentadol ER		Oksykodon CR		ICUR [PLN/QALYG]	Analiza progowa - Cena zbytu netto tapentadolu ER [PLN], przy której ICUR = 111 381 PLN/QALYG				
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]		Palexia retard® 50 mg	Palexia retard® 100 mg	Palexia retard® 150 mg	Palexia retard® 200 mg	Palexia retard® 250 mg
Stan podstawowy	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Minimalne prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych w ramieniu TAP _{ER}	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Maksymalne prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych w ramieniu TAP _{ER}	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Użyteczność przyjęta dla pacjenta z kontrolowanym bólem przewlekłym zaczerpnięta z analizy ekonomicznej NICE [55]	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Wartość obniżenia użyteczności z powodu wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych ogółem na podstawie Schmier 2002 [65]	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█

Analiza ekonomiczna tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu (Palexia retard®) w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanywany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych

Parametr	Tapentadol ER		Oksykodon CR		ICUR [PLN/QALYG]	Analiza progowa - Cena zbytu netto tapentadolu ER [PLN], przy której ICUR = 111 381 PLN/QALYG				
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]		Palexia retard® 50 mg	Palexia retard® 100 mg	Palexia retard® 150 mg	Palexia retard® 200 mg	Palexia retard® 250 mg
Wartość obniżenia użyteczności z powodu wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych ogółem na podstawie Greiner 2006 [56]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywne dawkowanie porównywanych opcji terapeutycznych	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalny odsetek pacjentów korzystających ze świadczeń w hospicjum stacjonarnym w ramach opieki nad pacjentem z przewlekłym bólem nowotworowym	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalny odsetek pacjentów korzystających ze świadczeń w hospicjum stacjonarnym w ramach opieki nad pacjentem z przewlekłym bólem nowotworowym	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalny odsetek pacjentów korzystających z poradni medycyny paliatywnej w ramach leczenia zaburzeń żołądkowo-jelitowych	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Analiza ekonomiczna tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu (Palexia retard®) w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanywany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych

Parametr	Tapentadol ER		Oksykodon CR		ICUR [PLN/QALYG]	Analiza progowa - Cena zbytu netto tapentadolu ER [PLN], przy której ICUR = 111 381 PLN/QALYG				
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]		Palexia retard® 50 mg	Palexia retard® 100 mg	Palexia retard® 150 mg	Palexia retard® 200 mg	Palexia retard® 250 mg
Maksymalny odsetek pacjentów korzystających z poradni medycyny paliatywnej w ramach leczenia zaburzeń żołądkowo-jelitowych	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Minimalna liczba porad w poradni medycyny paliatywnej w ramach leczenia zaburzeń żołądkowo-jelitowych	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Maksymalna liczba porad w poradni medycyny paliatywnej w ramach leczenia zaburzeń żołądkowo-jelitowych	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█

W tabeli poniżej zestawiono wyniki prostej analizy wrażliwości oraz analizy progowej przeprowadzonych z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta) z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka. Przedstawione niżej wyniki pochodzą z kalkulacji przeprowadzonych w programie TreeAge Pro 2013.

Tabela 67.
Wyniki prostej analizy wrażliwości oraz analizy progowej: tapentadol ER vs. oksykodon CR w leczeniu przewlekłego bólu nowotworowego o dużym nasileniu – perspektywa wspólna, z uwzględnieniem RSS

Parametr	Tapentadol ER		Oksykodon CR		ICUR [PLN/QALYG]		Analiza progowa - Cena zbytu netto tapentadolu ER [PLN], przy której ICUR = 111 381 PLN/QALYG				
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	[PLN/QALYG]		Palexia retard® 50 mg	Palexia retard® 100 mg	Palexia retard® 150 mg	Palexia retard® 200 mg	Palexia retard® 250 mg
Stan podstawowy	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Minimalne prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych w ramieniu TAP _{ER}	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Maksymalne prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych w ramieniu TAP _{ER}	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Użyteczność przyjęta dla pacjenta z kontrolowanym bólem przewlekłym zacierpnięta z analizy ekonomicznej NICE [55]	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Wartość obniżenia użyteczności z powodu wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych ogółem na podstawie Schmier 2002 [65]	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█

Parametr	Tapentadol ER		Oksykodon CR		ICUR [PLN/QALYG]	Analiza progowa - Cena zbytu netto tapentadolu ER [PLN], przy której ICUR = 111 381 PLN/QALYG								
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]		Palexia retard® 50 mg	Palexia retard® 100 mg	Palexia retard® 150 mg	Palexia retard® 200 mg	Palexia retard® 250 mg				
Wartość obniżenia użyteczności z powodu wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych ogółem na podstawie Greiner 2006 [56]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alternatywne dawkowanie porównywanych opcji terapeutycznych	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalny odsetek pacjentów korzystających ze świadczeń w hospicjum stacjonarnym w ramach opieki nad pacjentem z przewlekłym bólem nowotworowym	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalny odsetek pacjentów korzystających ze świadczeń w hospicjum stacjonarnym w ramach opieki nad pacjentem z przewlekłym bólem nowotworowym	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalny odsetek pacjentów korzystających z poradni medycyny paliatywnej w ramach leczenia zaburzeń żołądkowo-jelitowych	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Parametr	Tapentadol ER		Oksykodon CR		ICUR [PLN/QALYG]	Analiza progowa - Cena zbytu netto tapentadolu ER [PLN], przy której ICUR = 111 381 PLN/QALYG				
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]		Palexia retard® 50 mg	Palexia retard® 100 mg	Palexia retard® 150 mg	Palexia retard® 200 mg	Palexia retard® 250 mg
Maksymalny odsetek pacjentów korzystających z poradni medycyny paliatywnej w ramach leczenia zaburzeń żołądkowo-jelitowych	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Minimalna liczba porad w poradni medycyny paliatywnej w ramach leczenia zaburzeń żołądkowo-jelitowych	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Maksymalna liczba porad w poradni medycyny paliatywnej w ramach leczenia zaburzeń żołądkowo-jelitowych	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█

Prosta analiza wrażliwości, przeprowadzona w celu zweryfikowania wpływu przyjętych założeń na wyniki analizy koszty-użyteczność porównującej koszty i efekty leczenia przewlekłego bólu nowotworowego o dużym nasileniu z udziałem tapentadolu ER (preparat Palexia retard®) z kosztami i efektami leczenia z udziałem oksykodonu CR generalnie wykazała stabilność wyników, zgodnie z którymi leczenie z udziałem tapentadolu ER jest [REDACTED] efekty w postaci zyskanych lat życia skorygowanych o jakość w porównaniu z terapią oksykodonom CR zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej (przy uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka). Biorąc pod uwagę skalkulowane współczynniki ICUR oraz wysokość progu opłacalności kosztowej w Polsce można uznać, iż przetestowanie większości (za wyjątkiem jednego) parametrów analizy wrażliwości dla obu perspektyw i przy uwzględnieniu RSS potwierdziło, iż tapentadol ER stosowany w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłym bólem nowotworowym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych jest [REDACTED] w porównaniu z oksykodonom CR. Parametrami, przy których obserwowano największe zmiany w porównaniu do wyjściowej wartości współczynnika ICUR były:

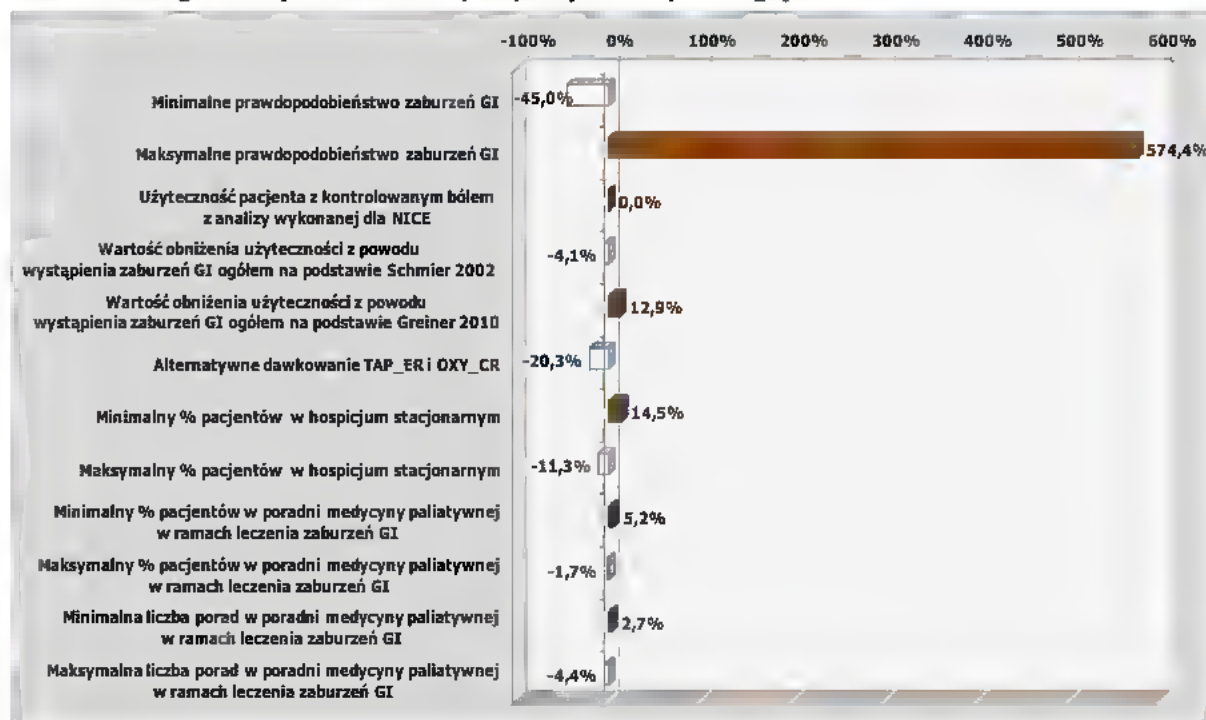
- Minimalne prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych w ramieniu TAP_{ER} (spadek ICUR o 45,0%/48,6% w stosunku do wyników analizy podstawowej przeprowadzonej z perspektywy NFZ/wspólnej);
- Maksymalne prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych w ramieniu TAP_{ER} (ok. 7-krotny wzrost ICUR w stosunku do wyników analizy podstawowej przeprowadzonej z perspektywy NFZ/wspólnej).

Wymienione wyżej parametry uwzględniły zakres zmienności prawdopodobieństwa wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych ogółem w ramieniu tapentadolu ER w oparciu o 95% przedział ufności ryzyka względnego ich wystąpienia wyznaczonego na podstawie wyników badania *Imanaka 2013* [43]. Przytoczony wyżej rozrzut wyników analizy podstawowej przy uwzględnieniu omawianych parametrów spowodowany jest w głównej mierze silnym wpływem wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych na jakość życia pacjenta stosującego opioidy, który potwierdzili polscy eksperci medyczni uczestniczący w przeprowadzonym badaniu ankietowym [41] oraz autorzy publikacji dotyczących tego zagadnienia [37, 53, 54]. W związku z powyższym zmiana prawdopodobieństwa wystąpienia tych zaburzeń znacząco wpływa na efekt w postaci lat życia skorygowanych o jakość, a to przekłada się na skalkulowane współczynniki ICUR.

Na poniższych wykresach przedstawiono procentowe zmiany współczynników ICUR skalkulowanych dla testowanych parametrów analizy wrażliwości względem współczynników ICUR uzyskanych w analizie podstawowej.

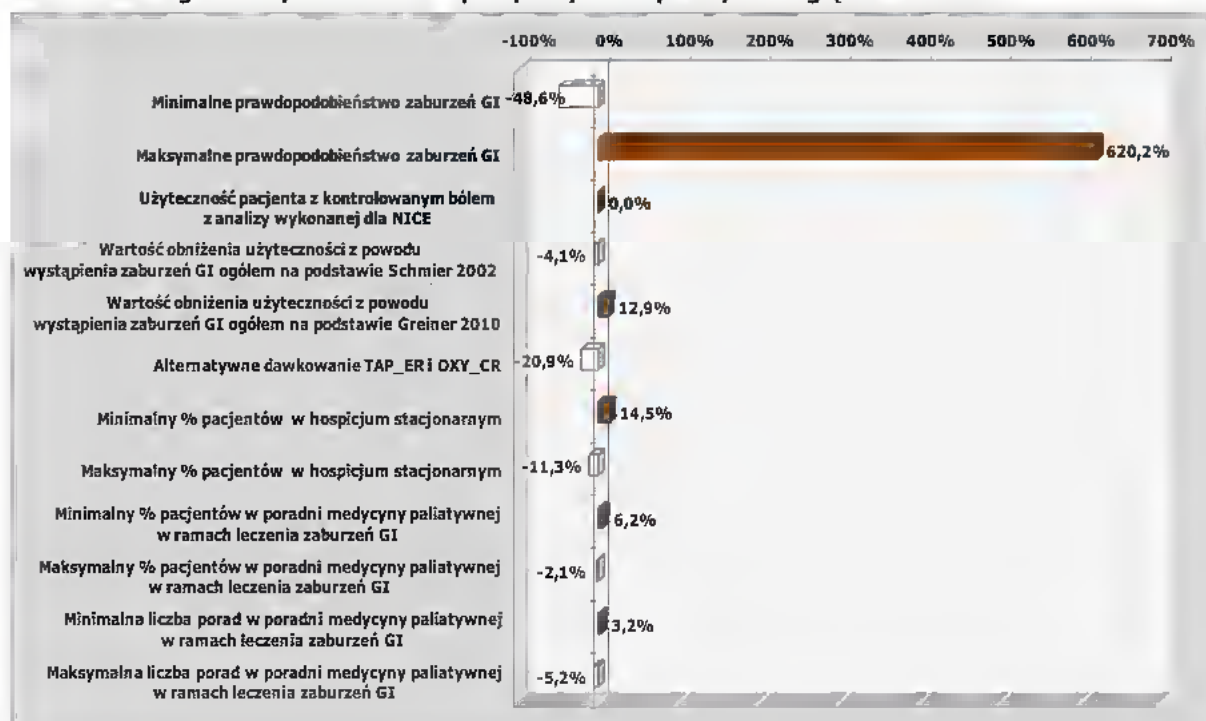
Wykres 9

Wyniki prostej analizy wrażliwości: tapentadol ER vs. oksykodon CR w leczeniu przewlekłego bólu nowotworowego o dużym nasileniu – perspektywa NFZ, z uwzględnieniem RSS



Wykres 10

Wyniki prostej analizy wrażliwości: tapentadol ER vs. oksykodon CR w leczeniu przewlekłego bólu nowotworowego o dużym nasileniu – perspektywa wspólna, z uwzględnieniem RSS



4.5. Wyniki analizy koszty-użyteczność – przewlekły ból nienowotworowy

4.5.1. Analiza podstawowa

W poniższych podrozdziałach przedstawiono wyniki analizy koszty-użyteczność dla rozpatrywanych perspektyw (płatnik publiczny, płatnik publiczny+pacjent), gdzie jednostką efektywności były zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALYG) przy braku uwzględnienia i rozważeniu RSS. Różnicę w kosztach, różnicę w efektach oraz wartość współczynnika ICUR dla przyjętego horyzontu czasowego (52 tygodnie) obliczono w odniesieniu do populacji dorosłych pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych.

Wartości, w przeliczeniu na pacjenta, pochodzą z obliczeń wykonanych w skonstruowanym modelu ekonomicznym. Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR obliczany jest wg następującej formuły:

Przedstawiono ponadto ceny zbytu netto za opakowania preparatu Palexia retard® (nieuwzględniające należnego podatku od towarów i usług), przy których współczynnik ICUR jest równy wysokości progu opłacalności – **111 381 PLN/QALYG**.

4.5.1.1. Wyniki bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

W poniższej tabeli zestawiono wyniki analizy użyteczności kosztów dla porównania: tapentadol o przedłużonym uwalnianiu vs. oksykodon o przedłużonym uwalnianiu w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych przeprowadzonej przy braku uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka. Przedstawiono ponadto wyniki analizy progowej.

Tabela 68.
Wyniki analizy koszty-użyteczność i analizy progowej: tapentadol ER vs. oksykodon CR w leczeniu przewlekłego bólu nienowotworowego o dużym nasileniu (bez uwzględnienia RSS)

Strategia leczenia	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna (NFZ + pacjent)	
	TAP _{ER}	OXY _{CR}	TAP _{ER}	OXY _{CR}
Koszt leczenia [PLN]*	████████	████████	████████	████████
Koszt inkrementalny [PLN]	████████		████████	
Efekt [QALY]*	████████	████████	████████	████████
Efekt inkrementalny [QALYG]	0,05324 QALYG		0,05324 QALYG	
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR [PLN/QALYG]	84 210 PLN/QALYG		77 857 PLN/QALYG	
Cena zbytu netto preparatu Palexia retard®, przy której ICUR = 111 381 PLN/QALYG:				
Palexia retard® 50 mg	████████	████████	████████	████████
Palexia retard® 100 mg	████████	████████	████████	████████
Palexia retard® 150 mg	████████	████████	████████	████████
Palexia retard® 200 mg	████████	████████	████████	████████
Palexia retard® 250 mg	████████	████████	████████	████████

*wyniki pochodzące z kalkulacji przeprowadzonych w programie TreeAge Pro 2013

Wyniki analizy koszty-użyteczność przeprowadzonej bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka w obu rozważanych perspektywach (NFZ, wspólna) wykazały, że leczenie przewlekłego bólu nienowotworowego o dużym nasileniu z udziałem tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu (preparat Palexia retard®) jest bardziej kosztowne, lecz przynosi równocześnie lepsze efekty w postaci zyskanych lat życia skorygowanych o jakość w porównaniu z leczeniem z udziałem oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu.

Koszt zyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALYG) w przypadku zastąpienia terapii z udziałem oksykodonu CR leczeniem z udziałem tapentadolu ER (preparat Palexia retard®) przy braku uwzględnienia RSS wynosi:

- z perspektywy płatnika publicznego: 84 210 PLN/QALYG;
- z perspektywy wspólnej: 77 857 PLN/QALYG.

Biorąc pod uwagę wysokość progu opłacalności kosztowej obowiązującego w Polsce (111 381 PLN/QALYG [78, 79]) oraz przedstawione wyżej wyniki należy uznać, że zastosowanie tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłym bólem

nienowotworowym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych stanowi strategię efektywną kosztowo w porównaniu z zastosowaniem oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu zarówno z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) jak i z perspektywy wspólnej bez uwzględnienia RSS.

4.5.1.2. Wyniki z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

W poniższej tabeli zestawiono wyniki analizy użyteczności kosztów dla porównania: tapentadol o przedłużonym uwalnianiu vs. oksykodon o przedłużonym uwalnianiu w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych przeprowadzonej przy uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka. Przedstawiono ponadto wyniki analizy progowej.

Tabela 69.
Wyniki analizy koszty-użyteczność i analizy progowej: tapentadol ER vs. oksykodon CR w leczeniu przewlekłego bólu nienowotworowego o dużym nasileniu (z uwzględnieniem RSS)

Strategia leczenia	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna (NFZ + pacjent)	
	TAP _{ER}	OXY _{CR}	TAP _{ER}	OXY _{CR}
Koszt leczenia [PLN]*	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt inkrementalny [PLN]	██████████	██████████	██████████	██████████
Efekt [QALY]*	██████████	██████████	██████████	██████████
Efekt inkrementalny [QALYG]	0,05324 QALYG		0,05324 QALYG	
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR [PLN/QALYG]	██████████		██████████	
Cena zbytu netto preparatu Palexia retard®, przy której ICUR = 111 381 PLN/QALYG:				
Palexia retard® 50 mg	██████████	██████████	██████████	██████████
Palexia retard® 100 mg	██████████	██████████	██████████	██████████
Palexia retard® 150 mg	██████████	██████████	██████████	██████████
Palexia retard® 200 mg	██████████	██████████	██████████	██████████
Palexia retard® 250 mg	██████████	██████████	██████████	██████████

*wyniki pochodzące z kalkulacji przeprowadzonych w programie TreeAge Pro 2013

Wyniki analizy koszty-użyteczność przeprowadzonej z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka w obu rozważanych perspektywach (NFZ, wspólna) wykazały, że leczenie przewlekłego bólu nienowotworowego o dużym nasileniu z udziałem tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu (preparat Palexia retard®) jest ██████████ efekty w postaci zyskanych lat życia skorygowanych o jakość w porównaniu z leczeniem z udziałem oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu.

Koszt zyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALYG) w przypadku zastąpienia terapii z udziałem oksykodonu CR leczeniem z udziałem tapentadolu ER (preparat Palexia retard®) przy uwzględnieniu RSS wynosi:

- z perspektywy płatnika publicznego: ██████████;

- z perspektywy wspólnej: [REDACTED]

Biorąc pod uwagę wysokość progu opłacalności kosztowej obowiązującego w Polsce (111 381 PLN/QALYG [78, 79]) oraz przedstawione wyżej wyniki należy uznać, że zastosowanie tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych stanowi [REDACTED] w porównaniu z zastosowaniem oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu zarówno z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) jak i z perspektywy wspólnej z uwzględnieniem RSS.

4.5.2. Analiza wrażliwości

4.5.2.1. Założenia prostej analizy wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono prostą analizę wrażliwości, w ramach której oceniono wpływ zmiany kluczowych, „niepewnych” parametrów i przyjętych założeń na wyniki analizy użyteczności kosztów.

Analizę wrażliwości przeprowadzono przy założeniu następujących zmian dla parametrów analizy użyteczności kosztów przeprowadzonej dla porównania tapentadol o przedłużonym uwalnianiu vs. oksykodon o przedłużonym uwalnianiu w odniesieniu do przewlekłego bólu nienowotworowego o dużym nasileniu:

[REDACTED] prawdopodobieństwa wystąpienia zapań w 2-13 cyklu modelu wyznaczone w oparciu o [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED] prawdopodobieństwa wystąpienia nudności/wymiotów w 2-13 cyklu modelu wyznaczone w oparciu o [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

- minimalne/maksymalne wartości prawdopodobieństw wystąpienia przerwania leczenia z udziałem tapentadolu ER z powodu zapań w oparciu o wartości graniczne ryzyka względnego (95% CI) ich wystąpienia wyznaczone na podstawie danych z badania *Wild 2010* [44] (patrz Tabela 10);
- minimalne/maksymalne wartości prawdopodobieństw wystąpienia przerwania leczenia z udziałem tapentadolu ER z powodu nudności/wymiotów w oparciu o wartości graniczne ryzyka względnego (95% CI) ich wystąpienia wyznaczone na podstawie danych z badania *Wild 2010* [44] (patrz Tabela 10);

[REDACTED] dawkoowanie porównywanych opcji terapeutycznych oraz dane kliniczne (prawdopodobieństwa wystąpienia zapań, prawdopodobieństwa wystąpienia nudności/wymiotów, prawdopodobieństwa przerwania z powodu zapań,

nudności/wymiotów) w oparciu o wyniki badań *Afilalo 2010* [47], *Buynak 2010* [48]

- prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu wyznaczone w oparciu o wyniki badania *Afilalo 2010* [47];
- użyteczność pacjenta z kontrolowanym bólem przewlekłym zaczerpnięta z analizy ekonomicznej wykonanej przez *National Collaborating Centre for Cancer* dla *NICE* [55] wyznaczona w oparciu o badanie *Goossens 1999* [61];
- obniżenie użyteczności z powodu wystąpienia zaparć oraz nudności/wymiotów w oparciu o dane z badania *Schmier 2002* [65];
- obniżenie użyteczności z powodu wystąpienia zaparć wyznaczone w oparciu o dane z analizy ekonomicznej *Greiner 2006* [56];
- dzienne dawkowanie porównywanych opcji terapeutycznych zgodne ze średnim dziennym dawkowaniem TAP_{ER} i OXY_{CR} wyznaczonym w populacji pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (*safety population*) zaczerpnięte z badania *Wild 2010* [44];
- dzienne dawkowanie porównywanych opcji terapeutycznych zgodne ze średnim dziennym dawkowaniem TAP_{ER} i OXY_{CR} wyznaczonym w populacji pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym, którzy ukończyli badanie *Wild 2010* [44];
- miareczkowanie dawki tapentadolu (pierwszy tydzień leczenia) z udziałem preparatu *Palexia®* (tapentadol o natychmiastowym uwalnianiu);
- minimalny/maksymalny odsetek pacjentów korzystających ze świadczeń w poradni leczenia bólu w ramach leczenia zaburzeń żołądkowo-jelitowych przyjęty w oparciu o wyniki badania ankietowego [41];
- minimalna/maksymalna liczba porad w poradni leczenia bólu w ramach leczenia zaburzeń żołądkowo-jelitowych przyjęta w oparciu o wyniki badania ankietowego [41].

W poniższej tabeli przedstawiono wartości oraz uzasadnienie wyboru parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości stanowiących zakres zmienności parametrów rozważonych w analizie podstawowej.

Tabela 70.

Parametry wykorzystane w analizie wrażliwości wraz z uzasadnieniem ich wyboru – tapentadol ER vs. oksykodon CR w leczeniu przewlekłego bólu nienowotworowego o dużym nasileniu

Zmienny parametr	Wartość przyjęta w analizie podstawowej	Wartość przyjęta w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
prawdopodobieństwo wystąpienia zapać w 2-13 cyklu modelu	TAP _{ER} i OXY _{CR} : prawdopodobieństwo w oparciu o [redacted] patrz Tabela 9	TAP _{ER} i OXY _{CR} : prawdopodobieństwo w oparciu o [redacted] – patrz Tabela 9	<p>Prawdopodobieństwa wystąpienia zapać w 2-13 cyklu modelu wyznaczone w oparciu o [redacted] publikacji <i>Wild 2010</i> [44] (patrz Tabela 9)</p> <p>Wyznaczone prawdopodobieństwa stanowią alternatywne wartości rozważanego parametru dotyczącego efektów zdrowotnych w zakresie bezpieczeństwa uzyskane w oparciu o wyniki badania RCT [44] włączonego do analizy efektywności klinicznej [6], co uzasadnia ich uwzględnienie w analizie wrażliwości i jest zgodne z <i>Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 w sprawie minimalnych wymagań</i> [4].</p>
prawdopodobieństwo wystąpienia nudności/wymiotów w 2-13 cyklu modelu	TAP _{ER} : prawdopodobieństwo w oparciu o [redacted] OXY _{CR} : prawdopodobieństwo w oparciu o [redacted] (patrz Tabela 9)	TAP _{ER} : prawdopodobieństwo w [redacted] OXY _{CR} : prawdopodobieństwo w [redacted] (patrz Tabela 9)	<p>Prawdopodobieństwa wystąpienia nudności/wymiotów w 2-13 cyklu modelu wyznaczone w oparciu o [redacted] publikacji <i>Wild 2010</i> [44] (patrz Tabela 9)</p> <p>Wyznaczone prawdopodobieństwa stanowią alternatywne wartości rozważanego parametru dotyczącego efektów zdrowotnych w zakresie bezpieczeństwa uzyskane w oparciu o wyniki badania RCT [44] włączonego do analizy efektywności klinicznej [6], co uzasadnia ich uwzględnienie w analizie wrażliwości i jest zgodne z <i>Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 w sprawie minimalnych wymagań</i> [4].</p>

Zmienny parametr	Wartość przyjęta w analizie podstawowej	Wartość przyjęta w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
prawdopodobieństwo wystąpienia przerwania leczenia z udziałem TAP _{ER} z powodu zaparc	[redacted]	[redacted]	Przypadające na poszczególne cykle modelu prawdopodobieństwa wystąpienia przerwania leczenia z udziałem TAP _{ER} z powodu zaparc wyznaczone jako iloczyn rocznego prawdopodobieństwa wystąpienia przerwania leczenia z powodu zaparc w ramieniu OXY _{CR} oraz dolnej i górnej granicy 95% przedziału ufności ryzyka względnego skalkulowanego w oparciu o wyniki badania <i>Wild 2010</i> [44] (patrz Tabela 10) a także przyjęty w analizie podstawowej rozkład rocznego prawdopodobieństwa przerwania z powodu zaparc (patrz Tabela 13). Przedstawione prawdopodobieństwa obrazują zakres zmienności rozważanego parametru dotyczącego efektów zdrowotnych w zakresie bezpieczeństwa uzyskany w oparciu o wyniki badania RCT [44] włączonego do analizy efektywności klinicznej [6], co uzasadnia ich uwzględnienie w analizie wrażliwości i jest zgodne z <i>Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 w sprawie minimalnych wymagań</i> [4].

Zmienny parametr	Wartość przyjęta w analizie podstawowej	Wartość przyjęta w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
<p>prawdopodobieństwo wystąpienia przerwania leczenia z udziałem TAP_{ER} z powodu nudności/wymiotów</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>Przypadające na poszczególne cykle modelu prawdopodobieństwa wystąpienia przerwania leczenia z udziałem TAP_{ER} z powodu nudności/wymiotów wyznaczone jako iloczyn rocznego prawdopodobieństwa wystąpienia przerwania z powodu nudności/wymiotów w ramieniu OXY_{CR} oraz dolnej i górnej granicy 95% przedziału ufności ryzyka względnego skalkulowanego w oparciu o wyniki badania <i>Wild 2010</i> [44] (patrz Tabela 10) a także przyjęty w analizie podstawowej rozkład rocznego prawdopodobieństwa przerwania z powodu nudności/wymiotów (patrz Tabela 13). Przedstawione prawdopodobieństwa obrazują zakres zmienności rozważanego parametru dotyczącego efektów zdrowotnych w zakresie bezpieczeństwa uzyskany w oparciu o wyniki badania RCT [44] włączanego do analizy efektywności klinicznej [6], co uzasadnia ich uwzględnienie w analizie wrażliwości i jest zgodne z <i>Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 w sprawie minimalnych wymagań</i> [4].</p>

Zmienny parametr	Wartość przyjęta w analizie podstawowej	Wartość przyjęta w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
dawkowanie porównywanych opcji terapeutycznych oraz prawdopodobieństwa wystąpienia zaparć, nudności/wymiotów, prawdopodobieństwa przerwania z powodu zaparć, nudności/wymiotów	<p>IDDD TAP_{ER}:</p> <p>Tydzień 1: 157,14 mg Tydzień 2-4: 273,57 mg Tydzień 5-52: 390 mg</p> <p>IDDD OXY_{GR}:</p> <p>Tydzień 1: 31,43 mg Tydzień 2-4: 52,71 mg Tydzień 5-52: 74 mg</p>		<p>Dane na temat zużycia ocenianych interwencji oraz prawdopodobieństw wystąpienia zaparć, nudności/wymiotów, prawdopodobieństw przerwania z powodu zaparć, nudności/wymiotów wyznaczone w oparciu o wyniki 3 badań RCT włączonych do analizy efektywności klinicznej [6]: <i>Affilia 2010</i> [47], <i>Buynak 2010</i> [48] [redacted] Szczegółowe kalkulacje – patrz rozdział 5.4.2.</p> <p>Uwzględnienie omawianego parametru pozwala na przetestowanie wpływu na wyniki analizy alternatywnych danych wyznaczonych w oparciu o badania kliniczne o krótszym czasie obserwacji (15 tygodni).</p>
	<p>prawdopodobieństwo wystąpienia zaparć:</p> <p>Cykl 1. TAP_{ER}: [redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted] patrz Tabela 9)</p>		

Zmienny parametr	Wartość przyjęta w analizie podstawowej	Wartość przyjęta w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
	<p>prawdopodobieństwo wystąpienia nudności/wymiotów: cykl 1 TAP_{ER}: [redacted] patrz Tabela 9).</p>	<p>[redacted]</p>	
	<p>prawdopodobieństwo przerwania z powodu zaparc: TAP_{ER}: [redacted]</p>	<p>[redacted]</p>	
	<p>prawdopodobieństwo przerwania z powodu nudności/wymiotów: TAP_{ER}: [redacted]</p>	<p>[redacted]</p>	

Analiza ekonomiczna tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu (Palexia retard®) w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych

Zmienny parametr	Wartość przyjęta w analizie podstawowej	Wartość przyjęta w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu	█	█	Alternatywne (w stosunku do prawdopodobieństwa przyjętego w analizie podstawowej [44]) prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu wyznaczone w oparciu o wyniki włączonego do analizy efektywności klinicznej [6] 15-tygodniowego badania RCT <i>Afilalo 2010</i> [47]. Z uwagi na brak istotnej statystycznie różnicy między TAP _{er} i OXY _{cs} w zakresie częstości wystąpienia zgonów [6] wyznaczono prawdopodobieństwo ich wystąpienia przyjęto jako jednakowe, uśrednione dla obu ramion terapeutycznych. Szczegółowe kalkulacje – patrz rozdział 5.4.2. Uwzględnienie omawianego parametru pozwala na przetestowanie wpływu na wyniki analizy jego alternatywnej wartości wyznaczonej w oparciu o badanie kliniczne o krótszym czasie obserwacji (15 tygodni) [47].
użyteczność przyjęta dla pacjenta z kontrolowanym bólem przewlekłym	0,695	0,592	Wartość użyteczności dotycząca kontrolowanego bólu przewlekłego wyznaczona przez autorów analizy ekonomicznej wykonanej dla <i>NICE</i> [55] w oparciu o wyniki badania <i>Goossens 1999</i> [61], w którym do oceny wartości użyteczności pacjentów z przewlekłym bólem dolnego odcinka kręgosłupa zastosowano metodę <i>standard gamble</i> . Wybrana do analizy wrażliwości wartość spełnia kryterium dotyczące kontroli przewlekłego bólu nienowotworowego oraz zgodności charakterystyki wyjściowej pacjentów stąd została przyjęta jako odpowiednia w odniesieniu do chorych z kontrolowanym przewlekłym bólem nienowotworowym wymagającym zastosowania silnych opioidów.

Zmienny parametr	Wartość przyjęta w analizie podstawowej	Wartość przyjęta w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
wartość obniżenia użyteczności z powodu wystąpienia zapańc oraz nudności/wymiotów	obniżenie użyteczności z powodu wystąpienia zapańc: 0,34 obniżenie użyteczności z powodu wystąpienia nudności/wymiotów: 0,113	obniżenie użyteczności z powodu wystąpienia zapańc: 0,14 obniżenie użyteczności z powodu wystąpienia nudności/wymiotów: 0,19	Alternatywne w stosunku do przyjętych w analizie podstawowej, wartości obniżenia użyteczności skalkulowana w oparciu o zaczerpnięte z badania Schmier 2002 [65] (wyznaczone przy użyciu kwestionariuszy MOS SF-36 i QLQ SF-36) wartości użyteczności dotyczące: braku bólu i zdarzeń niepożądanych w badanej populacji (0,88), wystąpienia zapańc o nasileniu umiarkowanym (0,74) oraz wystąpienia nudności o nasileniu umiarkowanym (0,69). Uwzględnienie obniżenia użyteczności odnoszącego się do zapańc i nudności o nasileniu umiarkowanym jest odpowiednie w odniesieniu do wyników badania klinicznego <i>Wild 2010</i> [44], w którym zapańca oraz nudności/wymioty nie miały zwykle ciężkiego charakteru. Wyznaczona wartość obniżenia użyteczności jest adekwatna w stosunku do charakterystyki rozważanej populacji, gdyż badanie <i>Schmier 2002</i> [65] dotyczyło dorosłych pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym bądź nowotworowym.
wartość obniżenia użyteczności z powodu wystąpienia zapańc	0,34	0,165	Alternatywna w stosunku do przyjętej w analizie podstawowej, wartość obniżenia użyteczności zaczerpnięta z analizy ekonomicznej <i>Greiner 2006</i> [56]. Z uwagi na fakt, iż powyższa analiza dotyczyła oceny efektywności kosztowej silnego opioidu w populacji chorych z przewlekłym bólem nienowotworowym uwzględnienie danych w niej zawartych w ramach niniejszej analizy wrażliwości jest uzasadnione zbieżną charakterystyką populacji.
dawkowanie porównywanych opcji terapeutycznych	<u>TDD TAP_{ER}</u> : Tydzień 1: 157,14 mg Tydzień 2-4: 273,57 mg Tydzień 5-52: 390 mg <u>TDD OXY_{GR}</u> : Tydzień 1: 31,43 mg Tydzień 2-4: 52,71 mg Tydzień 5-52: 74 mg	TDD (w każdym dniu horyzontu analizy): TAP _{ER} : 326,7 mg OXY _{GR} : 51,5 mg	Alternatywne, uśrednione dawkowanie porównywanych opcji terapeutycznych dotyczące pacjentów włączonych do badania klinicznego <i>Wild 2010</i> [44], którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku (<i>safety population</i>). Uwzględnienie alternatywnego dawkowania TAP _{ER} i OXY _{GR} w analizie wrażliwości jest w pełni uzasadnione biorąc pod uwagę fakt, iż zaczerpnięto je z tego samego badania klinicznego, którego wyniki zostały zaimplementowane do niniejszej analizy ekonomicznej. Zmiana dawkowania porównywanych interwencji wpływa również na dawkowanie i koszty kolejnej linii leczenia. Szczegółowe kalkulacje – patrz rozdział 5.4.2.

Zmienny parametr	Wartość przyjęta w analizie podstawowej	Wartość przyjęta w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
lek zastosowany do miareczkowania dawki tapentadolu (pierwszy tydzień leczenia) i jego koszty	miareczkowanie z zastosowaniem tapentadolu ER (preparat Palexia retard®), koszt/TDD w 1 tygodniu horyzontu analizy: persp. NFZ (bez/z RSS): [redacted] persp. wspólna (bez/z RSS): [redacted]	miareczkowanie z zastosowaniem tapentadolu IR (preparat Palexia®), koszt/TDD w 1 tygodniu horyzontu analizy: persp. NFZ: [redacted] persp. wspólna: [redacted]	Alternatywne, uśrednione dawkowanie porównywanym opcji terapeutycznych dotyczące pacjentów którzy ukończyli badanie kliniczne Wild 2010 [44]. Uwzględnienie alternatywnego dawkowania TAP _{ER} i OXY _{CR} w analizie wrażliwości jest w pełni uzasadnione biorąc pod uwagę fakt, iż zaczętność je z tego samego badania klinicznego, którego wyniki zostały zaimplementowane do niniejszej analizy ekonomicznej. Zmiana dawkowania porównywanym interwencji wpływa również na dawkowanie i koszty kolejnej linii leczenia. Szczegółowe kalkulacje – patrz rozdział 5.4.2. Uwzględnienie alternatywnego w stosunku do zastosowanego w analizie podstawowej i badaniu Wild 2010 [44] sposobu uwalniania tapentadolu (TAP o natychmiastowym uwalnianiu - preparat Palexia®) w okresie miareczkowania dawki (1 tydzień analizy). Szczegółowe kalkulacje – patrz rozdział 5.4.2. Rozważenie omawianego parametru w analizie wrażliwości podjętowane było opinią ankietowanych ekspertów medycznych w dziedzinie leczenia bólu, zgodnie z którą w praktyce klinicznej miareczkowanie tapentadolu najczęściej będzie odbywać się przy udziale preparatu o natychmiastowym uwalnianiu (preparat Palexia®) [41], a po ustaleniu zapotrzebowania dobowego będzie można zastosować preparat o przedłużonym/kontrolowanym uwalnianiu podawany dwa razy dziennie [3, 7].
odsetek pacjentów korzystających ze świadczeń w poradni leczenia bólu w ramach leczenia zaburzeń żołądkowo-jelitowych	[redacted] [redacted]	[redacted] [redacted]	Minimalna oraz maksymalna wartość odsetka pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym korzystających ze świadczeń w poradni leczenia bólu w związku z leczeniem zaburzeń żołądkowo-jelitowych (zaparcia, nudności/wymioty) uzyskana od ekspertów medycznych w dziedzinie leczenia bólu w ramach przeprowadzonego badania ankietowego [41]. Przyjęcie wartości skrajnych pozwala na przetestowanie wyznaczonej w badaniu ankietowym zmienności tego

Zmienny parametr	Wartość przyjęta w analizie podstawowej	Wartość przyjęta w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
			<p>parametru zgodnej z polską praktyką kliniczną. Szczegółowe kalkulacje kosztów, które uległy zmianie pod wpływem omawianego parametru – patrz rozdział 5.4.2.</p>
<p>liczba porad w poradni leczenia bólu w ramach leczenia zaburzeń żołądkowo-jelitowych</p>			<p>Minimalna oraz maksymalna liczba porad w poradni leczenia bólu odbywana przez pacjenta z przewlekłym bólem nienowotworowym w związku z leczeniem zaburzeń żołądkowo-jelitowych (zaparcia, nudności/wymioty) uzyskana od ekspertów medycznych w dziedzinie leczenia bólu w ramach przeprowadzonego badania ankietowego [41]. Przyjęcie wartości skrajnych pozwala na przetestowanie w ramach analizy wrażliwości wyznaczonej w badaniu ankietowym zmienności tego parametru zgodnej z polską praktyką kliniczną. Szczegółowe kalkulacje kosztów, które uległy zmianie pod wpływem omawianego parametru – patrz rozdział 5.4.2.</p>

4.5.2.2. Wyniki prostej analizy wrażliwości

W poniższych podrozdziałach zestawiono wyniki prostej analizy wrażliwości porównującej tapentadol o przedłużonym uwalnianiu z oksykodonom o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych przeprowadzonej dla obu rozważanych perspektyw (płatnik publiczny, wspólna) bez i z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka. Przedstawiono ponadto ceny zbytu netto za opakowania preparatu Palexia retard® (nieuwzględniające należnego podatku od towarów i usług), przy których współczynnik ICUR jest równy wysokości progu opłacalności – **111 381 PLN/QALYG**

4.5.2.2.1 Wyniki bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

W tabeli poniżej zestawiono wyniki prostej analizy wrażliwości oraz analizy progowej przeprowadzonych z perspektywy płatnika publicznego bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 71.
Wyniki prostej analizy wrażliwości oraz analizy progowej: tapentadol ER vs. oksykodon CR w leczeniu przewlekłego bólu nienowotworowego o dużym nasileniu – perspektywa NFZ, bez uwzględnienia RSS

Parametr	Tapentadol ER		Oksykodon CR		ICUR [PLN/QALYG]	Analiza progowa - Cena zbytu netto tapentadolu ER [PLN], przy której ICUR = 111 381 PLN/QALYG				
	Koszty [PLN]*	Efekty [QALY]*	Koszty [PLN]*	Efekty [QALY]*		Palexia retard® 50 mg	Palexia retard® 100 mg	Palexia retard® 150 mg	Palexia retard® 200 mg	Palexia retard® 250 mg
Stan podstawowy	█	█	█	█	84 210	█	█	█	█	█
Prawdopodobieństwo wystąpienia zapać w 2-13 cyklu modelu w oparciu o rozkład Weibulla	█	█	█	█	84 373	█	█	█	█	█
Prawdopodobieństwo wystąpienia nudności/wymiotów w 2-13 cyklu modelu w oparciu o rozkład Log-logistyczny (TAP _{ER}) oraz rozkład Weibulla (OXY _{CR})	█	█	█	█	84 208	█	█	█	█	█
Minimalne prawdopodobieństwo wystąpienia przerwania leczenia z udziałem TAP _{ER} z powodu zapać	█	█	█	█	86 332	█	█	█	█	█
Maksymalne prawdopodobieństwo wystąpienia przerwania leczenia z udziałem TAP _{ER} z powodu zapać	█	█	█	█	81 136	█	█	█	█	█
Minimalne prawdopodobieństwo wystąpienia przerwania leczenia z udziałem TAP _{ER} z powodu nudności/wymiotów	█	█	█	█	84 270	█	█	█	█	█

Analiza ekonomiczna tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu (Palexia retard®) w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanywany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych

Parametr	Tapentadol ER		Okxykodon CR		ICUR [PLN/QALYG]	Analiza progowa - Cena zbytu netto tapentadolu ER [PLN], przy której ICUR = 111 381 PLN/QALYG				
	Koszty [PLN]*	Efekty [QALY]*	Koszty [PLN]*	Efekty [QALY]*		Palexia retard® 50 mg	Palexia retard® 100 mg	Palexia retard® 150 mg	Palexia retard® 200 mg	Palexia retard® 250 mg
Maksymalne prawdopodobieństwo wystąpienia przerwania leczenia z udziałem TAP _{ER} z powodu nudności/wymiotów	█	█	█	█	84 154	█	█	█	█	█
Dawkowanie TAP _{ER} i OXY _{CR} oraz dane kliniczne z badań: Afiłalo 2010 [47], Buynak 2010 [48] oraz █	█	█	█	█	107 937	█	█	█	█	█
Prawdopodobieństwo zgonu z badania Afiłalo 2010 [47]	█	█	█	█	84 029	█	█	█	█	█
Użyteczność przyjęta dla pacjenta z kontrolowanym bólem przewlekłym zaczerpnięta z analizy ekonomicznej NICE [55]	█	█	█	█	85 491	█	█	█	█	█
Wartość obniżenia użyteczności z powodu wystąpienia zaparcí oraz nudności/wymiotów na podstawie Schmier 2002 [65]	█	█	█	█	185 339	█	█	█	█	█
Wartość obniżenia użyteczności z powodu wystąpienia zaparcí na podstawie Greiner 2006 [56]	█	█	█	█	164 846	█	█	█	█	█

Analiza ekonomiczna tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu (Palexia retard®) w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanywany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych

Parametr	Tapentadol ER		Oksykodon CR		ICUR [PLN/QALYG]	Analiza progowa - Cena zbytu netto tapentadolu ER [PLN], przy której ICUR = 111 381 PLN/QALYG				
	Koszty [PLN]*	Efekty [QALY]*	Koszty [PLN]*	Efekty [QALY]*		Palexia retard® 50 mg	Palexia retard® 100 mg	Palexia retard® 150 mg	Palexia retard® 200 mg	Palexia retard® 250 mg
Dawkowanie porównywanych opcji terapeutycznych zgodne ze średnim dawkowaniem w safety population (Wild 2010 [44])	■	■	■	■	78 023	■	■	■	■	■
Dawkowanie porównywanych opcji terapeutycznych zgodne ze średnim dawkowaniem w populacji pacjentów, którzy ukończyli badanie Wild 2010 [44]	■	■	■	■	85 603	■	■	■	■	■
Miareczkowanie dawki tapentadolu preparatem Palexia® (TAP _{ER})	■	■	■	■	82 928	■	■	■	■	■
Minimalny odsetek pacjentów korzystających z poradni leczenia bólu w ramach leczenia zaburzeń żołądkowo-jelitowych	■	■	■	■	85 962	■	■	■	■	■
Maksymalny odsetek pacjentów korzystających z poradni leczenia bólu w ramach leczenia zaburzeń żołądkowo-jelitowych	■	■	■	■	83 533	■	■	■	■	■
Minimalna liczba porad w poradni leczenia bólu w ramach leczenia zaburzeń żołądkowo-jelitowych	■	■	■	■	84 748	■	■	■	■	■

Analiza ekonomiczna tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu (Palexia retard®) w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych

Parametr	Tapentadol ER		Oksykodon CR		ICUR [PLN/QALYG]	Analiza progowa - Cena zbytu netto tapentadolu ER [PLN], przy której ICUR = 111 381 PLN/QALYG				
	Koszty [PLN]*	Efekty [QALY]*	Koszty [PLN]*	Efekty [QALY]*		Palexia retard® 50 mg	Palexia retard® 100 mg	Palexia retard® 150 mg	Palexia retard® 200 mg	Palexia retard® 250 mg
Maksymalna liczba porad w poradni leczenia bólu w ramach leczenia zaburzeń zoiadkowo-jelitowych	█	█	█	█	83 187	█	█	█	█	█

*wyniki pochodzące z kalkulacji przeprowadzonych w programie TreeAge Pro 2013

W tabeli poniżej zestawiono wyniki prostej analizy wrażliwości oraz analizy progowej przeprowadzonych z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta) bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 72.
Wyniki prostej analizy wrażliwości oraz analizy progowej: tapentadol ER vs. oksykodon CR w leczeniu przewlekłego bólu nienowotworowego o dużym nasileniu – perspektywa wspólna, bez uwzględnienia RSS

Parametr	Tapentadol ER		Oksykodon CR		ICUR [PLN/QALYG]	Analiza progowa - Cena zbytu netto tapentadolu ER [PLN], przy której ICUR = 111 381 PLN/QALYG				
	Koszty [PLN]*	Efekty [QALY]*	Koszty [PLN]*	Efekty [QALY]*		Palexia retard® 50 mg	Palexia retard® 100 mg	Palexia retard® 150 mg	Palexia retard® 200 mg	Palexia retard® 250 mg
Stan podstawowy	█	█	█	█	77 857	█	█	█	█	█
Prawdopodobieństwo wystąpienia zapań w 2-13 cyklu modelu w oparciu o rozkład Weibulla	█	█	█	█	78 013	█	█	█	█	█
Prawdopodobieństwo wystąpienia nudności/wymiotów w 2-13 cyklu modelu w oparciu o rozkład Log-logistyczny (TAP _{ER}) oraz rozkład Weibulla (OXY _{CR})	█	█	█	█	77 856	█	█	█	█	█
Minimalne prawdopodobieństwo wystąpienia przerwania leczenia z udziałem TAP _{ER} z powodu zapań	█	█	█	█	79 920	█	█	█	█	█
Maksymalne prawdopodobieństwo wystąpienia przerwania leczenia z udziałem TAP _{ER} z powodu zapań	█	█	█	█	74 869	█	█	█	█	█
Minimalne prawdopodobieństwo wystąpienia przerwania leczenia z udziałem TAP _{ER} z powodu nudności/wymiotów	█	█	█	█	77 963	█	█	█	█	█

Parametr	Tapentadol ER		Oksykodon CR		ICUR [PLN/QALYG]	Analiza progowa - Cena zbytu netto tapentadolu ER [PLN], przy której ICUR = 111 381 PLN/QALYG				
	Koszty [PLN]*	Efekty [QALY]*	Koszty [PLN]*	Efekty [QALY]*		Palexia retard® 50 mg	Palexia retard® 100 mg	Palexia retard® 150 mg	Palexia retard® 200 mg	Palexia retard® 250 mg
Maksymalne prawdopodobieństwo wystąpienia przerwania leczenia z udziałem TAP _{ER} z powodu nudności/wymiotów	█	█	█	█	77 723	█	█	█	█	█
Dawkowanie TAP _{ER} i OXY _{CR} oraz dane kliniczne z badań: Afiłalo 2010 [47], Buynak 2010 [48] oraz █	█	█	█	█	102 045	█	█	█	█	█
Prawdopodobieństwo zgonu z badania Afiłalo 2010 [47]	█	█	█	█	77 687	█	█	█	█	█
Użyteczność przyjęta dla pacjenta z kontrolowanym bólem przewlekłym zaczerpnięta z analizy ekonomicznej NICE [55]	█	█	█	█	79 042	█	█	█	█	█
Wartość obniżenia użyteczności z powodu wystąpienia wystąpienia zaparcí oraz nudności/wymiotów na podstawie Schmier 2002 [65]	█	█	█	█	171 357	█	█	█	█	█
Wartość obniżenia użyteczności z powodu wystąpienia zaparcí na podstawie Greiner 2006 [56]	█	█	█	█	152 410	█	█	█	█	█

Parametr	Tapentadol ER		Oksykodon CR		ICUR [PLN/QALYG]	Analiza progowa - Cena zbytu netto tapentadolu ER [PLN], przy której ICUR = 111 381 PLN/QALYG				
	Koszty [PLN]*	Efekty [QALY]*	Koszty [PLN]*	Efekty [QALY]*		Palexia retard® 50 mg	Palexia retard® 100 mg	Palexia retard® 150 mg	Palexia retard® 200 mg	Palexia retard® 250 mg
Dawkowanie porównywanych opcji terapeutycznych zgodne ze średnim dawkowaniem w safety population (Wild 2010 [44])	■	■	■	■	72 861	■	■	■	■	■
Dawkowanie porównywanych opcji terapeutycznych zgodne ze średnim dawkowaniem w populacji pacjentów, którzy ukończyli badanie Wild 2010 [44]	■	■	■	■	79 237	■	■	■	■	■
Miareczkowanie dawki tapentadolu preparatem Palexia® (TAP _{IR})	■	■	■	■	78 709	■	■	■	■	■
Minimalny odsetek pacjentów korzystających z poradni leczenia bólu w ramach leczenia zaburzeń żołądkowo-jelitowych	■	■	■	■	79 609	■	■	■	■	■
Maksymalny odsetek pacjentów korzystających z poradni leczenia bólu w ramach leczenia zaburzeń żołądkowo-jelitowych	■	■	■	■	77 180	■	■	■	■	■
Minimalna liczba porad w poradni leczenia bólu w ramach leczenia zaburzeń żołądkowo-jelitowych	■	■	■	■	78 395	■	■	■	■	■

Analiza ekonomiczna tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu (Palexia retard®) w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych

Parametr	Tapentadol ER		Oksykodon CR		ICUR [PLN/QALYG]	Analiza progowa - Cena zbytu netto tapentadolu ER [PLN], przy której ICUR = 111 381 PLN/QALYG				
	Koszty [PLN]*	Efekty [QALY]*	Koszty [PLN]*	Efekty [QALY]*		Palexia retard® 50 mg	Palexia retard® 100 mg	Palexia retard® 150 mg	Palexia retard® 200 mg	Palexia retard® 250 mg
Maksymalna liczba porad w poradni leczenia bólu w ramach leczenia zaburzeń zoiadkowo-jelitowych	█	█	█	█	76 834	█	█	█	█	█

*wyniki pochodzące z kalkulacji przeprowadzonych w programie TreeAge Pro 2013

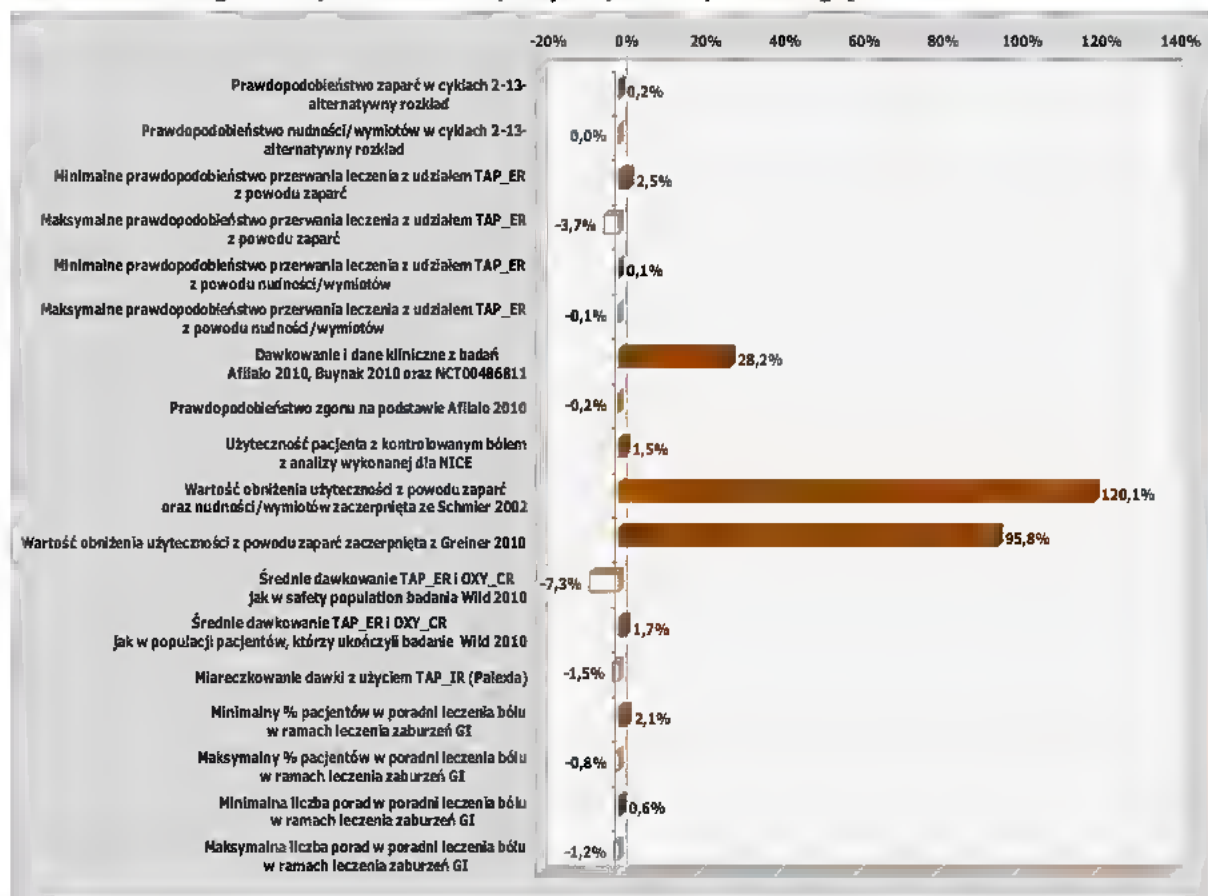
Prosta analiza wrażliwości, przeprowadzona w celu zweryfikowania wpływu przyjętych założeń na wyniki analizy koszty-użyteczność porównującej koszty i efekty leczenia przewlekłego bólu nienowotworowego o dużym nasileniu z udziałem tapentadolu ER (preparat Palexia retard®) z kosztami i efektami leczenia z udziałem oksykodonu CR generalnie wykazała stabilność wyników, zgodnie z którymi leczenie z udziałem tapentadolu ER jest strategią droższą lecz przynoszącą równocześnie lepsze efekty w postaci zyskanych lat życia skorygowanych o jakość w porównaniu z terapią oksykodonom CR zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej (przy braku uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka). Biorąc pod uwagę skalkulowane współczynniki ICUR oraz wysokość progu opłacalności kosztowej w Polsce można uznać, iż przetestowanie większości parametrów analizy wrażliwości dla obu perspektyw i przy braku uwzględnienia RSS potwierdziło, iż tapentadol ER stosowany w populacji dorosłych pacjentów z nienowotworowym bólem przewlekłym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych jest strategią kosztowo-efektywną w porównaniu z oksykodonom CR. Parametrami, przy których obserwowano największe zmiany w porównaniu do wyjściowej wartości współczynnika ICUR były:

- Wartość obniżenia użyteczności z powodu wystąpienia zaparć oraz nudności/wymiotów na podstawie *Schmier 2002* [65] (ok. 2-krotny wzrost ICUR w stosunku do wyników analizy podstawowej przeprowadzonej z perspektywy NFZ/wspólnej);
- Wartość obniżenia użyteczności z powodu wystąpienia zaparć na podstawie *Greiner 2006* [56] (ok. 2-krotny wzrost ICUR w stosunku do wyników analizy podstawowej przeprowadzonej z perspektywy NFZ/wspólnej);

Przytoczony wyżej rozrzut wyników analizy podstawowej przy uwzględnieniu parametrów dotyczących obniżenia użyteczności spowodowany jest w głównej mierze przyjęciem wartości *disutility* z powodu wystąpienia zaparć niższych niż w analizie podstawowej. Biorąc pod uwagę fakt, iż zaparcia wywołane stosowaniem opioidów mają charakter przewlekły oraz w klinicznie istotny sposób wpływają na jakość życia pacjenta stosującego opioidy [41], zmiana *disutility* w znaczący sposób wpływa na efekt wyrażony w postaci zyskanych lat życia skorygowanych o jakość. Należy jednak zaznaczyć, iż użyteczności w badaniu *Schmier 2002* [65] wyznaczano w niemal trzykrotnie mniejszej populacji pacjentów niż w badaniu *Penning-van Beest 2010* [62], które posłużyło do wyznaczenia wartości *disutility* z powodu zaparć w populacji pacjentów z chorobą niezaawansowaną przyjętej w ramach analizy podstawowej dla przewlekłego bólu nienowotworowego. A zatem można uznać, iż dane z badania *Schmier 2002* [65] cechuje niższa wiarygodność. Natomiast obniżenie użyteczności z powodu wystąpienia zaparć zaczerpnięte na potrzeby analizy wrażliwości z publikacji *Greiner 2006* [56] nie zostało wyznaczone empirycznie, stanowi jedynie założenie autorów ww. publikacji. W związku z powyższym jest to wartość o znacznie niższej wiarygodności niż zastosowane w analizie podstawowej obniżenie użyteczności wyznaczone w oparciu o wyniki badania *Penning-van Beest 2010* [62].

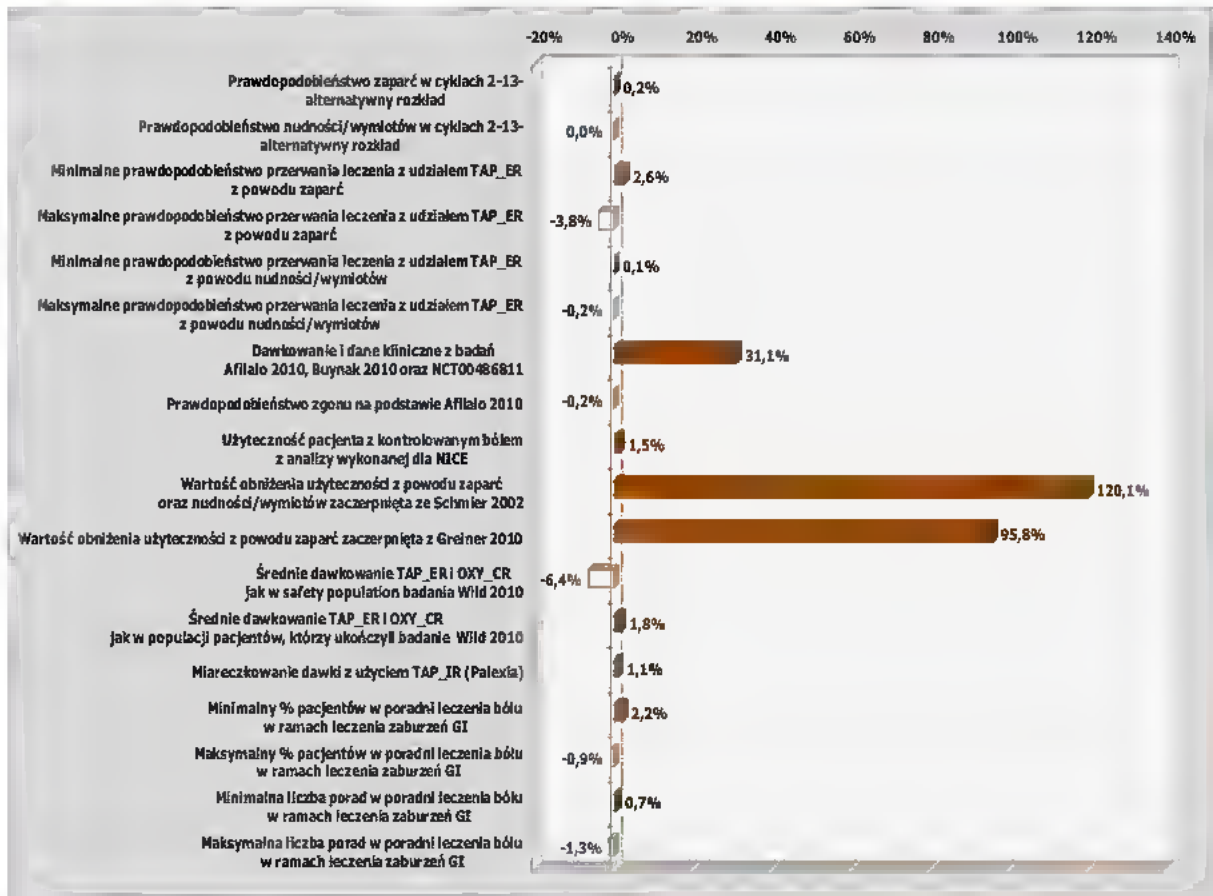
Na poniższych wykresach przedstawiono procentowe zmiany współczynników ICUR skalkulowanych dla testowanych parametrów analizy wrażliwości względem współczynników ICUR uzyskanych w analizie podstawowej.

Wykres 11
Wyniki prostej analizy wrażliwości: tapentadol ER vs. oksykodon CR w leczeniu przewlekłego bólu nienowotworowego o dużym nasileniu – perspektywa NFZ, bez uwzględnienia RSS



Wykres 12

Wyniki prostej analizy wrażliwości: tapentadol ER vs. oksykodon CR w leczeniu przewlekłego bólu nienowotworowego o dużym nasileniu – perspektywa wspólna, bez uwzględnienia RSS



4.5.2.2 Wyniki z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

W tabeli poniżej zestawiono wyniki prostej analizy wrażliwości oraz analizy progowej przeprowadzonych z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 73.
Wyniki prostej analizy wrażliwości oraz analizy progowej: tapentadol ER vs. oksykodon CR w leczeniu przewlekłego bólu nienowotworowego o dużym nasileniu – perspektywa NFZ, z uwzględnieniem RSS

Parametr	Tapentadol ER		Oksykodon CR		ICUR [PLN/QALYG]	Analiza progowa - Cena zbytku netto tapentadolu ER [PLN], przy której ICUR = 111 381 PLN/QALYG								
	Koszty [PLN]*	Efekty [QALY]*	Koszty [PLN]*	Efekty [QALY]*		Palexia retard® 50 mg	Palexia retard® 100 mg	Palexia retard® 150 mg	Palexia retard® 200 mg	Palexia retard® 250 mg				
Stan podstawowy	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Prawdopodobieństwo wystąpienia zapać w 2-13 cyklu modelu w oparciu o rozkład Weibulla	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Prawdopodobieństwo wystąpienia nudności/wymiotów w 2-13 cyklu modelu w oparciu o rozkład Log-logistyczny (TAP _{ER}) oraz rozkład Weibulla (OXY _{CR})	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne prawdopodobieństwo wystąpienia przerwania leczenia z udziałem TAP _{ER} z powodu zapać	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne prawdopodobieństwo wystąpienia przerwania leczenia z udziałem TAP _{ER} z powodu zapać	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalne prawdopodobieństwo wystąpienia przerwania leczenia z udziałem TAP _{ER} z powodu nudności/wymiotów	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Analiza ekonomiczna tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu (Palexia retard®) w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanywany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych

Parametr	Tapentadol ER		Okxykodon CR		ICUR [PLN/QALYG]	Analiza progowa - Cena zbytu netto tapentadolu ER [PLN], przy której ICUR = 111 381 PLN/QALYG				
	Koszty [PLN]*	Efekty [QALY]*	Koszty [PLN]*	Efekty [QALY]*		Palexia retard® 50 mg	Palexia retard® 100 mg	Palexia retard® 150 mg	Palexia retard® 200 mg	Palexia retard® 250 mg
Maksymalne prawdopodobieństwo wystąpienia przerwania leczenia z udziałem TAP _{ER} z powodu nudności/wymiotów	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Dawkowanie TAP _{ER} i OXY _{CR} oraz dane kliniczne z badań: Afiłalo 2010 [47], Buynak 2010 [48] oraz ■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Prawdopodobieństwo zgonu z badania Afiłalo 2010 [47]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Użyteczność przyjęta dla pacjenta z kontrolowanym bólem przewlekłym zaczerpnięta z analizy ekonomicznej NICE [55]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wartość obniżenia użyteczności z powodu wystąpienia zaparcí oraz nudności/wymiotów na podstawie Schmier 2002 [65]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wartość obniżenia użyteczności z powodu wystąpienia zaparcí na podstawie Greiner 2006 [56]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Analiza ekonomiczna tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu (Palexia retard®) w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanywany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych

Parametr	Tapentadol ER		Oksykodon CR		ICUR [PLN/QALYG]	Analiza progowa - Cena zbytu netto tapentadolu ER [PLN], przy której ICUR = 111 381 PLN/QALYG				
	Koszty [PLN]*	Efekty [QALY]*	Koszty [PLN]*	Efekty [QALY]*		Palexia retard® 50 mg	Palexia retard® 100 mg	Palexia retard® 150 mg	Palexia retard® 200 mg	Palexia retard® 250 mg
Dawkowanie porównywanych opcji terapeutycznych zgodne ze średnim dawkowaniem w safety population (Wild 2010 [44])	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Dawkowanie porównywanych opcji terapeutycznych zgodne ze średnim dawkowaniem w populacji pacjentów, którzy ukończyli badanie Wild 2010 [44]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Miareczkowanie dawki tapentadolu preparatem Palexia® (TAP _{ER})	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalny odsetek pacjentów korzystających z poradni leczenia bólu w ramach leczenia zaburzeń żołądkowo-jelitowych	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalny odsetek pacjentów korzystających z poradni leczenia bólu w ramach leczenia zaburzeń żołądkowo-jelitowych	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalna liczba porad w poradni leczenia bólu w ramach leczenia zaburzeń żołądkowo-jelitowych	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Analiza ekonomiczna tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu (Palexia retard®) w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych

Parametr	Tapentadol ER		Oksykodon CR		ICUR [PLN/QALYG]	Analiza progowa - Cena zbytu netto tapentadolu ER [PLN], przy której ICUR = 111 381 PLN/QALYG				
	Koszty [PLN]*	Efekty [QALY]*	Koszty [PLN]*	Efekty [QALY]*		Palexia retard® 50 mg	Palexia retard® 100 mg	Palexia retard® 150 mg	Palexia retard® 200 mg	Palexia retard® 250 mg
Maksymalna liczba porad w poradni leczenia bólu w ramach leczenia zaburzeń zoiadkowo-jelitowych	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█

*wyniki pochodzące z kalkulacji przeprowadzonych w programie TreeAge Pro 2013

W poniższej tabeli zestawiono wyniki prostej analizy wrażliwości oraz analizy progowej przeprowadzonych z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta) z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 74.
Wyniki prostej analizy wrażliwości oraz analizy progowej: tapentadol ER vs. oksykodon CR w leczeniu przewlekłego bólu nienowotworowego o dużym nasileniu – perspektywa wspólna, z uwzględnieniem RSS

Parametr	Tapentadol ER		Oksykodon CR			ICUR [PLN/QALYG]					Analiza progowa - Cena zbytu netto tapentadolu ER [PLN], przy której ICUR = 111 381 PLN/QALYG				
	Koszty [PLN]*	Efekty [QALY]*	Koszty [PLN]*	Efekty [QALY]*	[PLN/QALYG]	Palexia retard® 50 mg	Palexia retard® 100 mg	Palexia retard® 150 mg	Palexia retard® 200 mg	Palexia retard® 250 mg	Palexia retard® 50 mg	Palexia retard® 100 mg	Palexia retard® 150 mg	Palexia retard® 200 mg	Palexia retard® 250 mg
Stan podstawowy	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Prawdopodobieństwo wystąpienia zapań w 2-13 cyklu modelu w oparciu o rozkład Weibulla	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Prawdopodobieństwo wystąpienia nudności/wymiotów w 2-13 cyklu modelu w oparciu o rozkład Log-logistyczny (TAP _{ER}) oraz rozkład Weibulla (OXY _{CR})	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Minimalne prawdopodobieństwo wystąpienia przerwania leczenia z udziałem TAP _{ER} z powodu zapań	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Maksymalne prawdopodobieństwo wystąpienia przerwania leczenia z udziałem TAP _{ER} z powodu zapań	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Minimalne prawdopodobieństwo wystąpienia przerwania leczenia z udziałem TAP _{ER} z powodu nudności/wymiotów	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█

Parametr	Tapentadol ER		Oksykodon CR		ICUR [PLN/QALYG]	Analiza progowa - Cena zbytu netto tapentadolu ER [PLN], przy której ICUR = 111 381 PLN/QALYG				
	Koszty [PLN]*	Efekty [QALY]*	Koszty [PLN]*	Efekty [QALY]*		Palexia retard® 50 mg	Palexia retard® 100 mg	Palexia retard® 150 mg	Palexia retard® 200 mg	Palexia retard® 250 mg
Maksymalne prawdopodobieństwo wystąpienia przerwania leczenia z udziałem TAP _{ER} z powodu nudności/wymiotów	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Dawkowanie TAP _{ER} i OXY _{CR} oraz dane kliniczne z badań: Afialo 2010 [47], Buynak 2010 [48] oraz █	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Prawdopodobieństwo zgonu z badania Afialo 2010 [47]	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Użyteczność przyjęta dla pacjenta z kontrolowanym bólem przewlekłym zaczerpnięta z analizy ekonomicznej NICE [55]	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Wartość obniżenia użyteczności z powodu wystąpienia zaparcí oraz nudności/wymiotów na podstawie Schmier 2002 [65]	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Wartość obniżenia użyteczności z powodu wystąpienia zaparcí na podstawie Greiner 2006 [56]	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█

Parametr	Tapentadol ER		Oksykodon CR		ICUR [PLN/QALYG]	Analiza progowa - Cena zbytu netto tapentadolu ER [PLN], przy której ICUR = 111 381 PLN/QALYG								
	Koszty [PLN]*	Efekty [QALY]*	Koszty [PLN]*	Efekty [QALY]*		Palexia retard® 50 mg	Palexia retard® 100 mg	Palexia retard® 150 mg	Palexia retard® 200 mg	Palexia retard® 250 mg				
Dawkowanie porównywanych opcji terapeutycznych zgodne ze średnim dawkowaniem w safety population (Wild 2010 [44])	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Dawkowanie porównywanych opcji terapeutycznych zgodne ze średnim dawkowaniem w populacji pacjentów, którzy ukończyli badanie Wild 2010 [44]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Miareczkowanie dawki tapentadolu preparatem Palexia® (TAP _{ER})	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalny odsetek pacjentów korzystających z poradni leczenia bólu w ramach leczenia zaburzeń żołądkowo-jelitowych	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalny odsetek pacjentów korzystających z poradni leczenia bólu w ramach leczenia zaburzeń żołądkowo-jelitowych	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalna liczba porad w poradni leczenia bólu w ramach leczenia zaburzeń żołądkowo-jelitowych	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Analiza ekonomiczna tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu (Palexia retard®) w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych

Parametr	Tapentadol ER		Oksykodon CR		ICUR [PLN/QALYG]	Analiza progowa - Cena zbytu netto tapentadolu ER [PLN], przy której ICUR = 111 381 PLN/QALYG				
	Koszty [PLN]*	Efekty [QALY]*	Koszty [PLN]*	Efekty [QALY]*		Palexia retard® 50 mg	Palexia retard® 100 mg	Palexia retard® 150 mg	Palexia retard® 200 mg	Palexia retard® 250 mg
Maksymalna liczba porad w poradni leczenia bólu w ramach leczenia zaburzeń zoiadkowo-jelitowych	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█

*wyniki pochodzące z kalkulacji przeprowadzonych w programie TreeAge Pro 2013

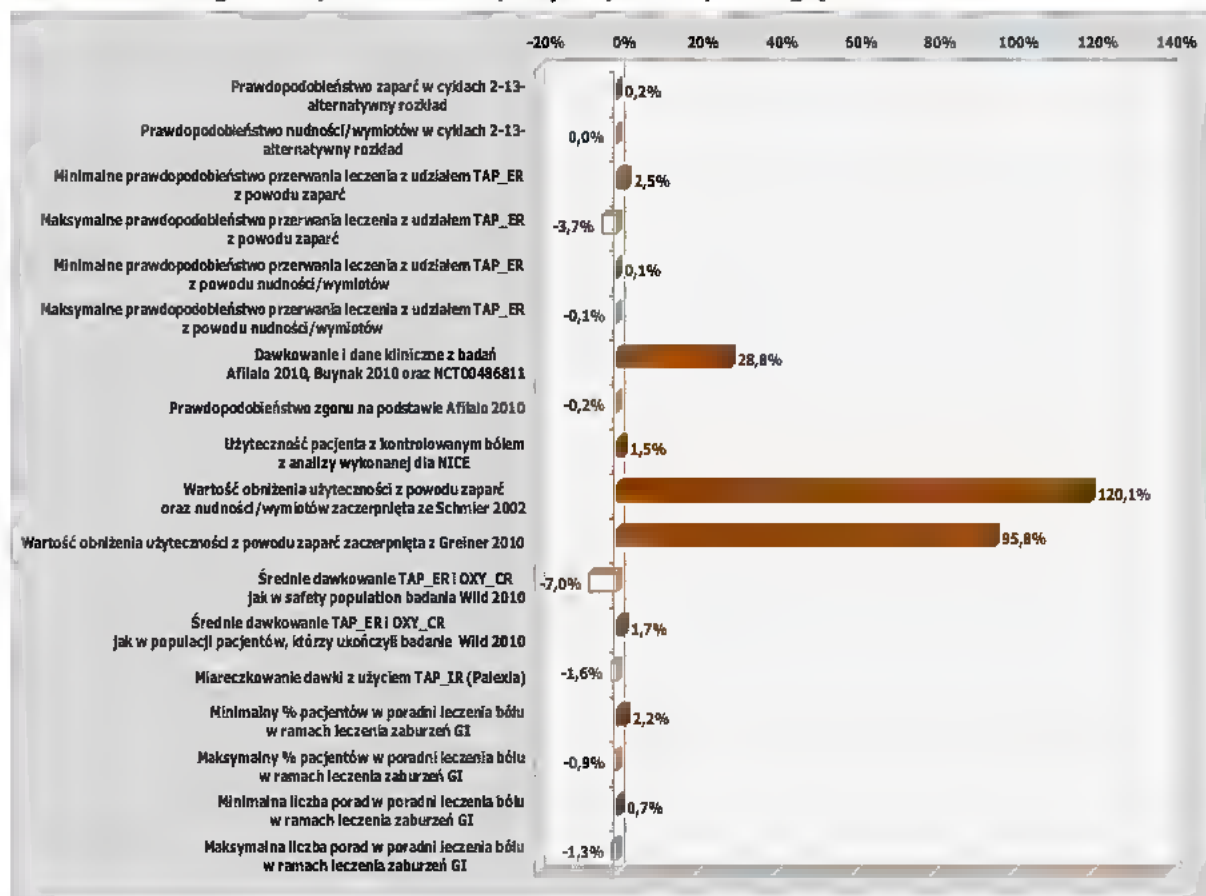
Prosta analiza wrażliwości, przeprowadzona w celu zweryfikowania wpływu przyjętych założeń na wyniki analizy koszty-użyteczność porównującej koszty i efekty leczenia przewlekłego bólu nienowotworowego o dużym nasileniu z udziałem tapentadolu ER (preparat Palexia retard®) z kosztami i efektami leczenia z udziałem oksykodonu CR generalnie wykazała stabilność wyników, zgodnie z którymi leczenie z udziałem tapentadolu ER jest [REDACTED] efekty w postaci zyskanych lat życia skorygowanych o jakość w porównaniu z terapią oksykodonom CR zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej (przy uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka). Biorąc pod uwagę skalkulowane współczynniki ICUR oraz wysokość progu opłacalności kosztowej w Polsce można uznać, iż przetestowanie większości parametrów analizy wrażliwości dla obu perspektyw i przy uwzględnieniu RSS potwierdziło, iż tapentadol ER stosowany w populacji dorosłych pacjentów z nienowotworowym bólem przewlekłym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych jest [REDACTED] w porównaniu z oksykodonom CR. Parametrami, przy których obserwowano największe zmiany w porównaniu do wyjściowej wartości współczynnika ICUR były:

- Wartość obniżenia użyteczności z powodu wystąpienia zapań oraz nudności/wymiotów na podstawie *Schmier 2002* [65] (ok. 2-krotny wzrost ICUR w stosunku do wyników analizy podstawowej przeprowadzonej z perspektywy NFZ/wspólnej);
- Wartość obniżenia użyteczności z powodu wystąpienia zapań na podstawie *Greiner 2006* [56] (ok. 2-krotny wzrost ICUR w stosunku do wyników analizy podstawowej przeprowadzonej z perspektywy NFZ/wspólnej);

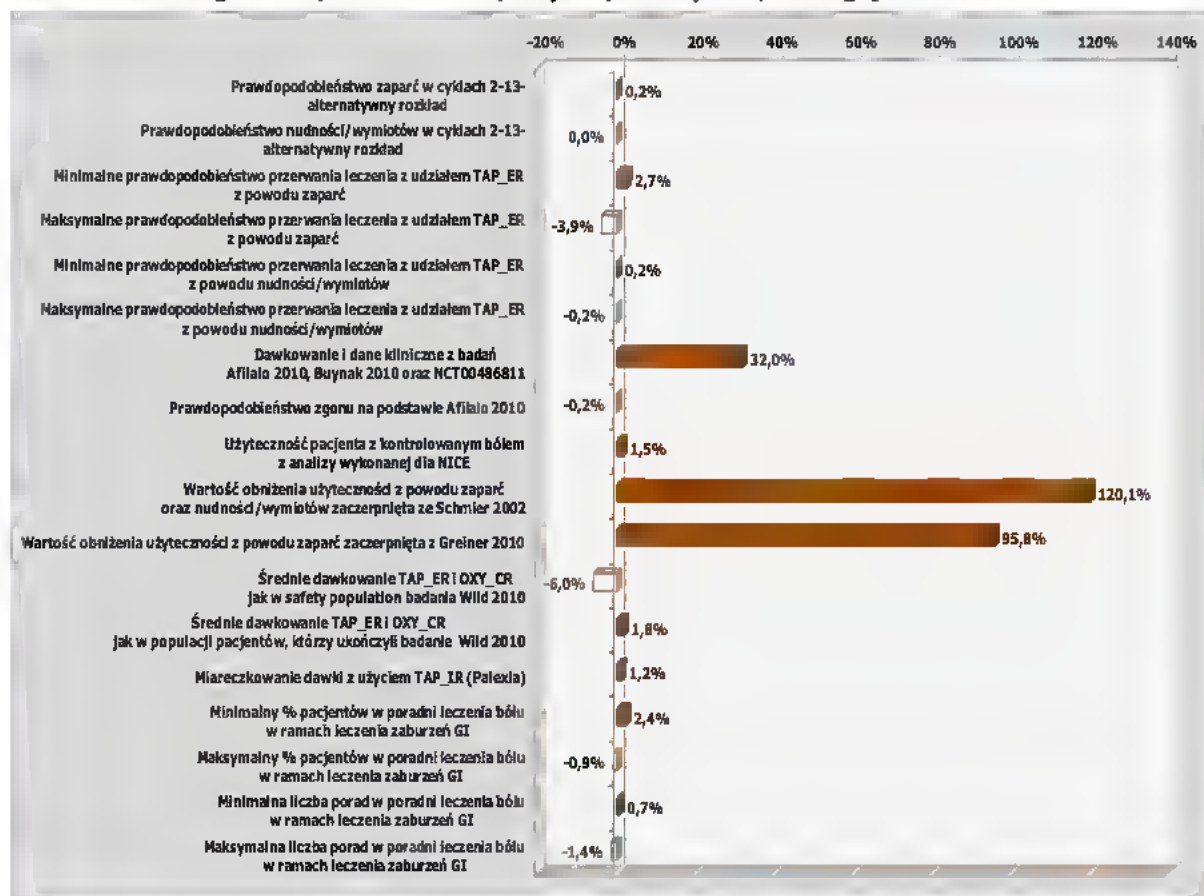
Przytoczony wyżej rozrzut wyników analizy podstawowej przy uwzględnieniu parametrów dotyczących obniżenia użyteczności spowodowany jest w głównej mierze przyjęciem wartości *disutility* z powodu wystąpienia zapań niższych niż w analizie podstawowej. Biorąc pod uwagę fakt, iż zaparcia wywołane stosowaniem opioidów mają charakter przewlekły oraz w klinicznie istotny sposób wpływają na jakość życia pacjenta stosującego opioidy [41], zmiana *disutility* w znaczący sposób wpływa na efekt wyrażony w postaci zyskanych lat życia skorygowanych o jakość. Należy jednak zaznaczyć, iż użyteczności w badaniu *Schmier 2002* [65] wyznaczano w niemal trzykrotnie mniejszej populacji pacjentów niż w badaniu *Penning-van Beest 2010* [62], które posłużyło do wyznaczenia wartości *disutility* z powodu zapań w populacji pacjentów z chorobą niezaawansowaną przyjętej w ramach analizy podstawowej dla przewlekłego bólu nienowotworowego. A zatem można uznać, iż dane z badania *Schmier 2002* [65] cechuje niższa wiarygodność. Natomiast obniżenie użyteczności z powodu wystąpienia zapań zaczerpnięte na potrzeby analizy wrażliwości z publikacji *Greiner 2006* [56] nie zostało wyznaczone empirycznie, stanowi jedynie założenie autorów ww. publikacji. W związku z powyższym jest to wartość o znacznie niższej wiarygodności niż zastosowane w analizie podstawowej obniżenie użyteczności wyznaczone w oparciu o wyniki badania *Penning-van Beest 2010* [62].

Na poniższych wykresach przedstawiono procentowe zmiany współczynników ICUR skalkulowanych dla testowanych parametrów analizy wrażliwości względem współczynników ICUR uzyskanych w analizie podstawowej.

Wykres 13
Wyniki prostej analizy wrażliwości: tapentadol ER vs. oksykodon CR w leczeniu przewlekłego bólu nienowotworowego o dużym nasileniu – perspektywa NFZ, z uwzględnieniem RSS



Wykres 14
Wyniki prostej analizy wrażliwości: tapentadol ER vs. oksykodon CR w leczeniu przewlekłego bólu nienowotworowego o dużym nasileniu – perspektywa wspólna, z uwzględnieniem RSS



4.6. Przegląd analiz ekonomicznych

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu bólu przewlekłego.

W procesie konstruowania strategii wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztową tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu, w pierwszym etapie skorzystano z bazy terminów medycznych *MeSH* (ang. *Medical Subject Headings*). W bazie tej znajdują się hasła tematyczne wraz z przyporządkowanymi synonimami oraz terminami bliskoznacznymi. Połączenie wyszukiwania w bazie danych z rozszerzonymi terminami z bazy *MeSH* pozwala na uniknięcie pominięcia publikacji ze względu na niestandardową terminologię. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące bazy medyczne:

- Medline przez PubMed,
- The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Controlled Trials Register),
- EMBASE,

oraz medyczne serwisy internetowe:

- NICE (National Institute for Clinical Excellence),
- CRD (Center for Reviews and Dissemination).

Wyszukiwanie zakończono dnia 24.07.2014 r.

Odnalezione w wyniku wyszukiwania pozycje poddano wstępnej ocenie na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów. Na poszczególnych etapach wyszukiwania wyłączano duplikaty oraz publikacje ze względu na kryteria wykluczenia. Włączanie/wykluczanie analiz ekonomicznych przeprowadzono w oparciu o następujące kryteria: zgodność populacji wskazanej we wniosku, zgodność ocenianej interwencji, obecność oceny kosztów i efektów zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii.

Dodatkowo analizowano niezależnie wyszukane opracowania wtórne (artykuły poglądowe i przeglądy systematyczne medycznych serwisów internetowych).

Zastosowane w strategii wyszukiwania terminy MeSH wraz z odnalezionymi synonimami dotyczącymi ocenianej interwencji zastosowane w bazach zamieszczono w załączniku (Rozdział 5.1). Opis procesu selekcji badań oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu przedstawiono w rozdziale 5.1.1. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono cztery opublikowane analizy farmakoekonomiczne oceniające opłacalność stosowania tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu bólu przewlekłego. Zidentyfikowane analizy dotyczyły leczenia przewlekłego bólu nienowotworowego, a więc wskazania odnoszącego się do części rozważanej populacji docelowej.

Szczegółowe informacje na temat włączonych do przeglądu analiz zamieszczono w rozdziale 5.1.2.

4.7. Ograniczenia analizy

Niniejsza analiza posiada pewne ograniczenia, z których należy zdawać sobie sprawę podczas interpretacji wyników. Poniżej przedstawiono pokrótce potencjalne ograniczenia analizy:

Tapentadol ER vs oksykodon CR w leczeniu przewlekłego bólu nowotworowego o dużym nasileniu:

- Horyzont badania klinicznego Imanaka 2013 [43] wynoszący 4 tygodnie. Z uwagi na charakter uwzględnionych w powyższym badaniu punktów końcowych (dotyczących w głównej mierze nasilenia bólu i bezpieczeństwa) oraz brak obserwacyjnych badań

klinicznych porównujących tapentadol ER z oksykodonom CR w rozważanej populacji chorych uznano, iż ekstrapolacja wyników ww. badania będzie mało wiarygodna stąd analizę użyteczności kosztów dotyczącą leczenia bólu nowotworowego o dużym nasileniu przeprowadzono w horyzoncie zgodnym z horyzontem badania *Imanaka 2013* [43]. Należy podkreślić, iż horyzont powyższego badania podyktowany był prawdopodobnie względami etycznymi tj. zaawansowanym charakterem choroby podstawowej pacjentów włączonych do omawianej próby klinicznej (>92% pacjentów dotkniętych było nowotworem o wysokim stopniu zaawansowania, na co wskazywała obecność przerzutów [43]) oraz wynikającym z niego wysokim odsetkiem zgonów (powyżej 17% zgonów odnotowanych w każdym z porównywanych ramion terapeutycznych [6, 43]). A zatem, podsumowując, biorąc pod uwagę specyfikę rozważanej populacji chorych, aspekty etyczne oraz wynikającą z nich ograniczoną ilość dowodów naukowych, 4-tygodniowy horyzont badania *Imanaka 2013* [43] oraz niniejszej analizy należy uznać za wystarczający w odniesieniu do oceny efektów zdrowotnych oraz użyteczności kosztowej ocenianej interwencji w porównaniu z komparatorem w leczeniu przewlekłego bólu nowotworowego o dużym nasileniu [1].

- W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono wiarygodnych danych na temat użyteczności pacjentów z przewlekłym kontrolowanym bólem nowotworowym. W związku z powyższym w analizie przeprowadzonej w odniesieniu do przewlekłego bólu nowotworowego o dużym nasileniu posłużono się wartością użyteczności wyznaczoną w populacji pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym zaczerpniętą z analiz *Ikenberg 2012* [59] i *Obradovic 2012* [58]. Powyższe założenie podyktowane było brakiem wiarygodnych danych na temat użyteczności dotyczącej kontrolowanego bólu badanej w populacji pacjentów z przewlekłym bólem nowotworowym o dużym nasileniu, co zapewne spowodowane jest względami etycznymi (brak jest wiarygodnych badań dotyczących jakości życia w populacji pacjentów onkologicznych). Należy zaznaczyć, iż podobne założenie przyjęli autorzy analizy ekonomicznej wykonanej przez *National Collaborating Centre for Cancer* dla *NICE* [55], w której użyteczność wyznaczona metodą *standard gamble* w populacji pacjentów z przewlekłym bólem dolnego odcinka kręgosłupa została uznana za reprezentatywną w odniesieniu do chorych paliatywnych z zaawansowaną chorobą wymagających zastosowania leków opioidowych. Wpływ omawianego parametru na wyniki analizy użyteczności kosztów został przetestowany w ramach prostej analizy wrażliwości, która potwierdziła stabilność wyników analizy podstawowej.

Tapentadol ER vs oksykodon CR w leczeniu przewlekłego bólu nienowotworowego o dużym nasileniu:

- Dawkowanie porównywanych opcji terapeutycznych w tygodniach 2-4 wyznaczone jako średnia dawek z pierwszego i piątego tygodnia leczenia zastosowanych w badaniu *Wild 2010* [44]. Przyjęte w niniejszej analizie całkowite dzienne dawki tapentadolu ER i oksykodonu CR w tygodniach 2-4 zostały skalkulowane w oparciu o dane dostępne w publikacji do badania *Wild 2010* [44], a zatem mogą w pewnym stopniu odbiegać od

dawek faktycznie zastosowanych przez pacjentów w ww. próbie klinicznej. Przyjęcie omawianego założenia w przeprowadzonej analizie podyktowane było chęcią uwzględnienia zgodnego z praktyką kliniczną zróżnicowania dawek w początkowym okresie leczenia z udziałem silnych opioidów. Z uwagi na fakt, iż metoda kalkulacji dawek TAP_{ER} i OXY_{CR} była taka sama należy uznać, iż ograniczenie to w jednakowy sposób wpłynęło na wyniki uzyskane w każdym z ramion. Omawiane ograniczenie zostało przetestowane w ramach analizy wrażliwości, w której uwzględniono zaczerpnięte bezpośrednio z publikacji do badania Wild 2010 [44], średnie TDD dla populacji pacjentów, którzy ukończyli badanie oraz dla *safety population*.

■ [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] brakiem wiarygodnych danych klinicznych na temat efektów zdrowotnych w zakresie bezpieczeństwa stosowania silnych opioidów uwzględnionych w ramach kolejnej linii leczenia populacji pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych w długim okresie obserwacji i w rozważanym dawkowaniu. Uwzględnienie danych klinicznych odnoszących się do dawkowania innego niż przyjęte w analizie, pochodzących z prób klinicznych o krótszym niż 52-tygodniowy okres obserwacji czy uzyskanych w innej niż rozważana populacji chorych mogłoby doprowadzić do uzyskania w kolejnej linii leczenia efektów nieadekwatnych do omawianego problemu decyzyjnego. W związku z powyższym [REDACTED]

[REDACTED] pozwoliło na ograniczenie wprowadzania danych heterogenicznych, niespójnych z założeniami niniejszej analizy.

4.8. Dyskusja i wnioski

Walidacja modeli

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację wewnętrzną modeli poprzez wprowadzanie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modeli. Walidacja wewnętrzna nie wykazała błędów.

Walidacja zewnętrzna modeli, odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych obserwacyjnych badań klinicznych porównujących skuteczność i bezpieczeństwo komparatora z ocenianą interwencją w rozważanej populacji chorych.

Ponadto, w ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu pacjentów z bólem przewlekłym. W wyniku wyszukiwania odnaleziono cztery opublikowane analizy ekonomiczne spełniające kryteria włączenia do przeglądu [58, 59, 60, 77]. Opis odnalezionych publikacji zamieszczono w rozdziale 5.1.2. Zidentyfikowane analizy dotyczyły leczenia przewlekłego bólu nienowotworowego, a więc wskazania odnoszącego się do części rozważanej populacji docelowej. W związku z powyższym wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych porównano z wynikami niniejszej analizy odnoszącymi się do leczenia przewlekłego bólu nienowotworowego o dużym nasileniu.

Wyniki analizy ekonomicznej *Obradovic 2012* [58] przeprowadzonej z perspektywy hiszpańskiego płatnika publicznego wykazały, iż tapentadol ER jest strategią tańszą i przynoszącą lepsze efekty zdrowotne w postaci zyskanych lat życia skorygowanych o jakość, a zatem jest strategią dominującą nad oksykodonom CR. Należy podkreślić, iż efekty zdrowotne (wyrażone w QALYG) uzyskane przez autorów powyższej analizy ekonomicznej [redacted] efektów uzyskanych w niniejszej analizie. Różnica w wynikach analizy *Obradovic 2012* [58] oraz niniejszej spowodowana jest zapewne w głównej mierze mniejszą różnicą pomiędzy kosztem tapentadolu ER i kosztem oksykodonu CR.

Wnioski z analizy ekonomicznej *Ikenberg 2012* [59] przeprowadzonej z perspektywy brytyjskiego płatnika publicznego (NHS) są zbieżne z wnioskami z analizy *Obradovic 2012* [58]: tapentadol ER jest strategią tańszą i przynoszącą lepsze efekty zdrowotne w postaci zyskanych lat życia skorygowanych o jakość, a zatem jest strategią dominującą nad oksykodonom CR. Efekty zdrowotne (wyrażone w QALYG) uzyskane przez autorów analizy *Ikenberg 2012* [59] w populacji całkowitej są [redacted] efektów uzyskanych w niniejszej analizie [redacted]. Ponownie należy przypuszczać, iż różne wyniki analizy *Ikenberg 2012* [59] i niniejszej spowodowane są mniejszą różnicą pomiędzy kosztem tapentadolu ER i kosztem oksykodonu CR w analizie *Ikenberg 2012* [59].

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej *Coluzzi 2014* [60] dla porównania TAP_{ER} vs OXY_{CR} z perspektywy włoskiego płatnika publicznego tapentadol ER jest strategią tańszą i przynoszącą lepsze efekty zdrowotne w postaci zyskanych lat życia skorygowanych o jakość, a zatem jest strategią dominującą nad oksykodonom CR. Na uwagę zasługuje fakt, iż inkrementalny efekt uzyskany przez autorów ww. analizy jest o rząd wielkości wyższy, niż w pozostałych zidentyfikowanych analizach [58, 59, 77] oraz niniejszej analizie. Być może spowodowane jest to przyjęciem założenia o uwzględnieniu najbardziej korzystnego dla tapentadolu ER w porównaniu z oksykodonom CR ryzyka względnego przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych spośród ryzyk wyznaczonych na podstawie dostępnych opublikowanych danych klinicznych. Z uwagi na bardzo szczątkowe dane na temat uwzględnionych w procesie modelowania zmiennych dla powyższego porównania, trudno wskazać inne powody uzyskania przez autorów omawianej analizy [60] wyniku odmiennego od wyznaczonego w niniejszej analizie.

Wyniki analizy ekonomicznej *Neil 2012* [77] przeprowadzonej z perspektywy amerykańskiego płatnika publicznego wykazały, iż tapentadol ER jest strategią przynoszącą lepsze efekty zdrowotne (m.in. w postaci zyskanych dni życia skorygowanych o jakość), ale w niewielkim stopniu droższą od

oksykodonu CR. Po przekalkulowaniu efektów uzyskanych przez autorów omawianej analizy wyrażonych w QALD na efekty zdrowotne wyrażone w QALYG można stwierdzić, iż [REDACTED] efektów uzyskanych w niniejszej analizie ([REDACTED]). Wyniki analizy Neil 2012 [77] nie zostały porównane z progiem opłacalności jednak autorzy analizy stwierdzają, iż dodatkowy koszt w ramieniu tapentadolu ER w porównaniu z kosztem oksykodonu CR przy uwzględnieniu dodatkowego efektu zdrowotnego w przypadku zastosowania terapii TAP_{ER} zamiast OXY_{CR} może być akceptowalny dla płatnika. A zatem można przyjąć, iż wyniki i wnioski płynące z analizy Neil 2012 [77] oraz niniejszej analizy są zbliżone.

Odniesienie do progu opłacalności

Zgodnie z obecnie obowiązującymi zapisami art. 12 pkt. 13 i art. 19 ust. 2 pkt. 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego [74] podstawą szacowania progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest Produkt Krajowy Brutto (PKB) na jednego mieszkańca w rozumieniu art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. z 2000 r. Nr 114, poz. 1188 oraz Dz. U. z 2009 r. Nr 98, poz. 817), przy czym za próg kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przyjmuje się trzykrotność rzeczony wielkości PKB na jednego mieszkańca. Zgodnie ze wskazanym przepisem, Prezes GUS przedstawia szacunkową średnią wartość PKB na jednego mieszkańca za okres ostatnich trzech lat dla obszarów określonych w art. 6 ust. 2 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto i ogłasza, w drodze obwieszczenia, w Dzienniku Urzędowym Rzeczypospolitej Polskiej „Monitor Polski” w terminie do dnia 31 października drugiego roku po roku kończącym okres ostatnich trzech lat. W załączniku nr 1. do Obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 31 października 2013 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2009–2011 (Monitor Polski, Rok 2013, poz. 880 [78]) ogłoszono szacunek wartości PKB na jednego mieszkańca na poziomie całego kraju w wysokości **37 127 PLN**. Wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi zatem na dzień dzisiejszy $3 \times 37\ 127\ \text{PLN}$, tj. **111 381 PLN/QALYG**.

Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*) [79], wartość progową współczynnika ICUR można przyjąć zgodnie z zasadą:

- $\text{ICUR} < \text{PKB per capita}$ – technologia wysoce efektywna kosztowo,
- $\text{PKB per capita} < \text{ICUR} < 3 \times \text{PKB per capita}$ – technologia efektywna kosztowo,
- $\text{ICUR} > 3 \times \text{PKB per capita}$ – technologia nieefektywna kosztowo.

Przyjmując powyższe progi opłacalności należy uznać, że zastosowanie tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu (preparat Palexia retard®) w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym (nowotworowym bądź nienowotworowym) o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych stanowi **strategię efektywną kosztowo** w porównaniu do leczenia z udziałem oksykodonu

o przedłużonym uwalnianiu, gdy miarą efektu jest QALYG zarówno w odniesieniu do perspektywy płatnika publicznego:

- przewlekły ból nowotworowy o dużym nasileniu, ICUR bez/z RSS równy: 58 953 PLN/QALYG ██████████ 3x PKB=111 381 PLN/QALYG,
- przewlekły ból nienowotworowy o dużym nasileniu, ICUR bez/z RSS równy: 84 210 PLN/QALYG ██████████ 3x PKB=111 381 PLN/QALYG

jak i perspektywy wspólnej:

- przewlekły ból nowotworowy o dużym nasileniu, ICUR bez/z RSS równy: 50 498 PLN/QALYG ██████████ 3x PKB=111 381 PLN/QALYG,
- przewlekły ból nienowotworowy o dużym nasileniu, ICUR bez/z RSS równy: 77 857 PLN/QALYG ██████████ 3x PKB=111 381 PLN/QALYG.

Wnioski końcowe

Terapia z udziałem tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym (nowotworowym bądź nienowotworowym) o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych **daje większy efekt kliniczny w postaci zyskanych lat życia skorygowanych o jakość** w porównaniu do zastosowania oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu.

Przyjmując granice opłacalności obowiązujące w Polsce należy uznać, że zastosowanie tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu w populacji dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym (nowotworowym bądź nienowotworowym) o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych **stanowi strategię efektywną kosztowo** w porównaniu z zastosowaniem oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu zarówno z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) jak i z perspektywy wspólnej.

5. ZAŁĄCZNIK

5.1. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu.

Tabela 75.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline przez PubMed
(wyszukiwanie zakończone 24.07.2014 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"tapentadol" [Supplementary Concept]	134
2.	tapentadol	206
3.	tapentadol hydrochloride	206
4.	Palexia	5
5.	Yantil	0
6.	Nucynta	207
7.	"(-)-(1R,2R)-3-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol hydrochloride"	5
8.	"3-((1R,2R)-3-(Dimethylamino)-1-ethyl-2-methylpropyl)phenol"	1
9.	"phenol, 3-[(1R,2R)-3-(dimethylamino)-1-ethyl-2-methylpropyl]-"	1
10.	"3 (3 dimethylamino 1 ethyl 2 methylpropyl) phenol"	1
11.	"175591-23-8"	0
12.	CG5503	0
13.	"CG 5503"	0
14.	"BN200"	0
15.	"BN 200"	249
16.	(#1) OR (#2) OR (#3) OR (#4) OR (#5) OR (#6) OR (#7) OR (#8) OR (#9) OR (#10) OR (#11) OR (#12) OR (#13) OR (#14) OR (#15)	456

Tabela 76.
Wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane (wyszukiwanie zakończone 24.07.2014 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	tapentadol:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	57
2.	"tapentadol hydrochloride":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3
3.	Palexia:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3
4.	Yantil:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
5.	Nucynta:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
6.	"(-)-(1R,2R)-3-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol hydrochloride":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
7.	"3-((1R,2R)-3-(Dimethylamino)-1-ethyl-2-methylpropyl)phenol":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
8.	"phenol, 3-[(1R,2R)-3-(dimethylamino)-1-ethyl-2-methylpropyl]":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
9.	"3 (3 dimethylamino 1 ethyl 2 methylpropyl) phenol":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
10.	"175591-23-8":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
11.	CG5503:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
12.	"CG 5503":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
13.	"BN 200":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
14.	"BN200":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
15.	(#1) OR (#2) OR (#3) OR (#4) OR (#5) OR (#6) OR (#7) OR (#8) OR (#9) OR (#10) OR (#11) OR (#12) OR (#13) OR (#14)	57

Tabela 77.
Wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Embase (wyszukiwanie zakończone 24.07.2014 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	'tapentadol'/exp	630
2.	tapentadol	655
3.	'tapentadol hydrochloride'	30
4.	palexia	22
5.	yantil	0
6.	nucynta	62
7.	'(-)-(1r,2r)-3-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol hydrochloride'	4
8.	'3-((1r,2r)-3-(dimethylamino)-1-ethyl-2-methylpropyl)phenol'	2

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
9.	'phenol, 3-[(1r,2r)-3-(dimethylamino)-1-ethyl-2-methylpropyl]-'	0
10.	'3 (3 dimethylamino 1 ethyl 2 methylpropyl) phenol'	2
11.	175591-23-8'	459
12.	cg5503	0
13.	'cg 5503'	2
14.	'bn 200'	3
15.	'bn200'	0
16.	(#1) OR (#2) OR (#3) OR (#4) OR (#5) OR (#6) OR (#7) OR (#8) OR (#9) OR (#10) OR (#11) OR (#12) OR (#13) OR (#14) OR (#15)	657
17.	#16 AND [embase]/lim	630

Tabela 78.
Wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 24.07.2014 r.)

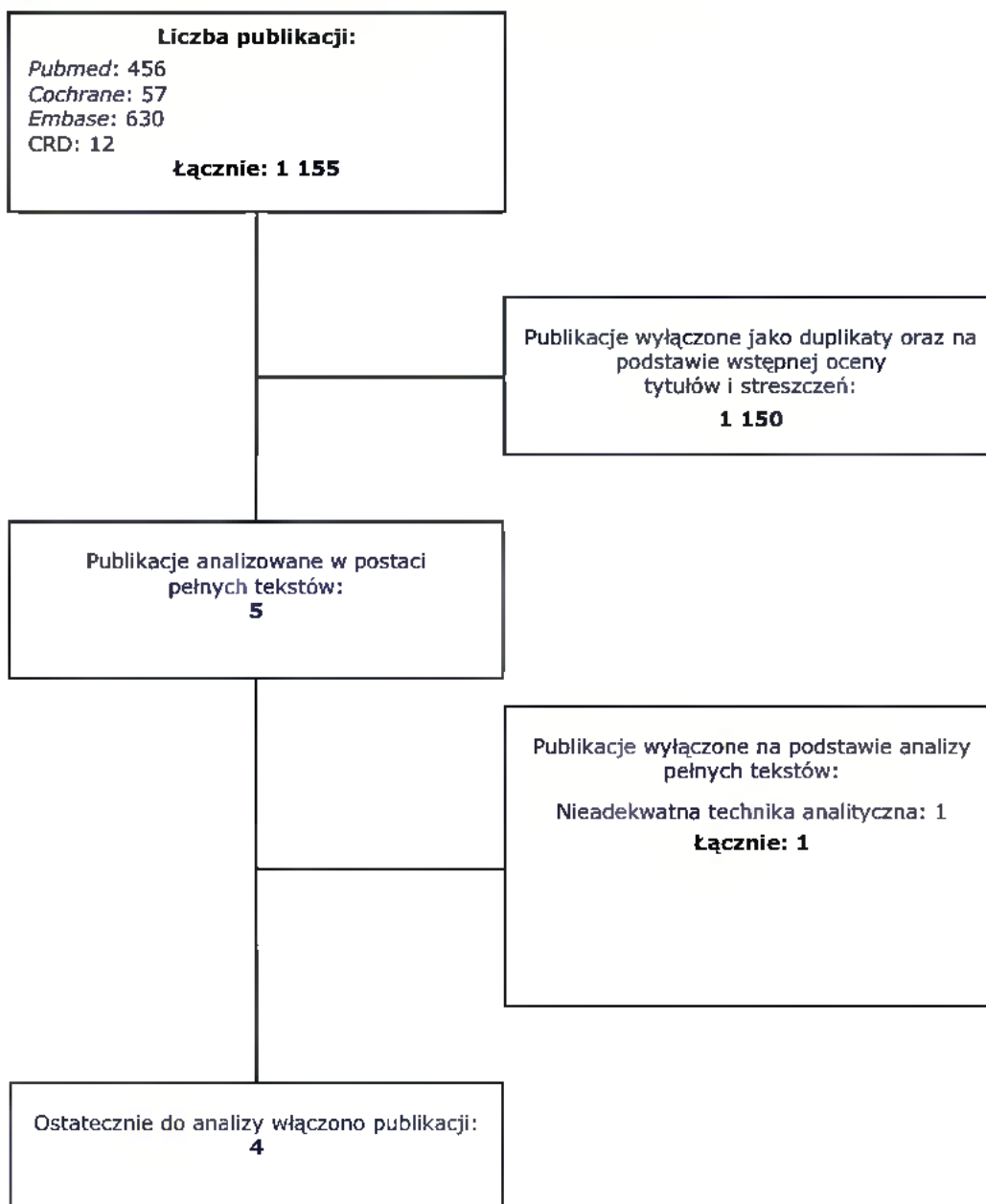
Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	(tapentadol)	12
2.	("tapentadol hydrochloride")	0
3.	(Palexia)	3
4.	(Yantil)	0
5.	(Nucynta)	0
6.	"(-)-(1r,2r)-3-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methyl- propyl)-phenol hydrochloride"	-
7.	"3-((1r,2r)-3-(dimethylamino)-1-ethyl-2-methylpropyl)phenol"	-
8.	"phenol, 3-[(1r,2r)-3-(dimethylamino)-1-ethyl-2-methylpropyl]-"	-
9.	"3 (3 dimethylamino 1 ethyl 2 methylpropyl) phenol"	-
10.	(175591-23-8)	0
11.	(CG5503)	0
12.	(CG 5503)	0
13.	(BN 200)	0
14.	(BN200)	0
15.	(#1) OR (#2) OR (#3) OR (#4) OR (#5) OR (#6) OR (#7) OR (#8) OR (#9) OR (#10) OR (#11) OR (#12) OR (#13) OR (#14)	12

5.1.1. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych.

Wykres 15

Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne



5.1.2. Charakterystyka analiz ekonomicznych włączonych do przeglądu

Tabela 79.
Analizy ekonomiczne włączone do przeglądu

Publikacja	Interwencje	Populacja	Technika analityczna	Kraj / waluta /perspektywa	Składowe koszty	Punkty końcowe (kliniczne)	Wyniki i wnioski
Obradovic 2012. <i>Cost-Effectiveness of Tapentadol in Severe Chronic Pain in Spain: A Cost Analysis of Data From RCTs</i> [58].	Leczenie z udziałem opioidów (stosowanych jako I linia leczenia w przypadku braku właściwego opanowania bólu przy uprzednio stosowanym leczeniu): 1. tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu (całkowita dzienna dawka: 240 mg podczas miareczkowania, 350 mg w fazie podtrzymującej); 2. oksykodonu (całkowita dzienna dawka: 40 mg podczas miareczkowania; 65 mg w fazie podtrzymującej); 3. morfiny (całkowita dzienna dawka: 80 mg podczas miareczkowania; 130 mg w fazie podtrzymującej); 4. fentanylu w postaci systemu transdermalnego (całkowita dzienna dawka: 0,8 mg podczas miareczkowania; 1,3	Pacjenci z przewlekłym bólem nienowotworowym o dużym nasileniu (ból dolnego odcinka kręgosłupa, ból spowodowany chorobą zwyrodnieniową stawów)	Analiza użyteczności kosztów (CUA) Model Markova, horyzont roczny, Probabilistyczna analiza wrażliwości, deterministyczna jedynokierunkowa analiza wrażliwości, dodatkowe scenariusze w zakresie alternatywnej metody ekstrapolacji prawdopodobieństw	Hiszpania/ euro (€), koszty przedstawiają stan na 2009 rok /perspektywa płatnika publicznego (National Spanish Health System)	1. Koszty leków: ▪ tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu, ▪ morfiny, ▪ oksykodonu, ▪ fentanylu w postaci systemu transdermalnego. 2. Koszty opieki nad pacjentem: ▪ koszty wizyt u specjalisty (np. reumatolog, ortopeda); ▪ koszty hospitalizacji związanej z ciężkimi działaniami niepożądanymi; ▪ koszty leków stosowanych w przypadku wystąpienia nudności lub wymiotów o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (odpowiednio, laktuloza, metoklopramid)	zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY gained, quality adjusted life years gained)	Tapentadol ER vs oksykodon: tapentadol ER jest strategią tańszą i przynoszącą lepsze efekty zdrowotne a zatem jest strategią dominującą nad oksykodonom. <u>średni koszt/pacjent:</u> tapentadol ER: €1884,46 oksykodon CR: €1928,65 efekt (QALY): tapentadol ER: 0,6298 oksykodon CR: 0,6095 Tapentadol ER vs morfina tapentadol ER jest strategią droższą lecz przynoszącą lepsze efekty zdrowotne w porównaniu do leczenia z

Publikacja	Interwencje	Populacja	Technika analityczna	Kraj / waluta / perspektywa	Składowe koszty	Punkty końcowe (kliniczne)	Wyniki i wnioski
	<p>mg w fazie podtrzymującej). W przypadku wystąpienia przerwania leczenia z powodu ciężkiego działania niepożądanego bądź z powodu braku skuteczności leczenia I linii stosowane jest leczenie II linii z udziałem alternatywnych opioidów. Podobnie w przypadku przerwania leczenia z powodu ciężkiego działania niepożądanego bądź z powodu braku skuteczności leczenia II linii stosowane jest leczenie III linii z udziałem alternatywnych opioidów.</p>						<p>udziałem morfiny. ICER=€2656</p> <p>Tapentadol ER vs fentanyl (system transdermalny) tapentadol ER jest strategią droższą lecz przynoszącą lepsze efekty zdrowotne w porównaniu do leczenia z udziałem fentanylu (system transdermalny). ICER=€2069</p> <p>Biorąc pod uwagę krzywą akceptowalności kosztowej efektywności, tapentadol stosowany w I linii jest strategią kosztowo-efektywną w porównaniu do leczenia z udziałem morfiny, oksykodonu i fentanylu w I linii w ponad 90% symulacji uwzględniających powszechnie</p>

Publikacja	Interwencje	Populacja	Technika analityczna	Kraj / waluta / perspektywa	Składowe koszty	Punkty końcowe (kliniczne)	Wyniki i wnioski
Ikenberg 2012. Cost-effectiveness of tapentadol prolonged release compared with oxycodone controlled release in the UK in patients with severe non-malignant chronic pain who failed 1st line treatment with morphine [59].	<p>Leczenie w ramach II linii (w przypadku braku tolerancji lub braku skuteczności uprzednio stosowanej morfiny o przedłużonym uwalnianiu):</p> <ol style="list-style-type: none"> tapentadol o przedłużonym uwalnianiu (całkowita dzienna dawka populacja całkowita/subpopulacja : 240 mg/252 mg podczas miareczkowania, 350 mg /392 mgw fazie podtrzymującej); oksykodon o przedłużonym uwalnianiu (całkowita dzienna dawka populacja całkowita/subpopulacja 	<p>Pacjenci z przewlekłym bólem nienowotworowym o dużym nasileniu (populacja całkowita);</p> <p>Pacjenci z przewlekłym bólem nienowotworowym o dużym nasileniu po niepowodzeniu terapii morfina (subpopulacja)</p>	<p>Analiza użyteczności kosztów (CUA) Model Markova, horyzont roczny, probabilistyczna analiza wrażliwości, deterministyczna jedynokierunkowa analiza wrażliwości, dodatkowe scenariusze w zakresie alternatywnej metody ekstrapolacji prawdopodobieństw</p>	<p>UK/ Funt brytyjski (GBP, £), koszty leków przedstawiają stan na 2011 rok, zaś pozostałe kategorie kosztów – stan na 2009/2010 rok/ perspektywa płatnika publicznego (National Health Service)</p>	<p>1. Koszty leków: <ul style="list-style-type: none"> tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu, oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu, fentanyl w postaci systemu transdermalnego, buprenorfiny w postaci systemu transdermalnego; oksykodon połączonego z naloksonem; opiooidów w ramach IV linii leczenia (uśredniony koszt wyłączeniem tapentadolu). </p> <p>2. Pozostałe koszty:</p>	<p>zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY gained, quality adjusted life years gained)</p>	<p>akceptowalne progi opłacalności kosztowej (€20 000-€30 000/QALYG). Jedynokierunkowa analiza wrażliwości wykazała, iż wyniki modelowania są wrażliwe na zmiany kosztów regularnego leczenia oraz kosztów leczenia działań niepożądanych.</p> <p>Tapentadol ER jest strategią tańszą i przynoszącą lepsze efekty zdrowotne a zatem jest strategią dominującą nad oksykodonom CR. Dotyczy to zarówno wyników dla danych klinicznych odnoszących się do całkowitej populacji włączonych do badań RCT dla tapentadolu jak i wyników dla danych klinicznych dla subpopulacji z bólem o dużym</p>

Analiza ekonomiczna tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu (Palexia retard®) w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych

Publikacja	Interwencje	Populacja	Technika analityczna	Kraj / waluta / perspektywa	Składowe koszty	Punkty końcowe (kliniczne)	Wyniki i wnioski
	<p>: 40 mg/47 mg podczas miareczkowania; 65 mg/75 mg w fazie podtrzymującej).</p> <p>W przypadku wystąpienia przerwania leczenia z powodu ciężkiego działania niepożądanego bądź z powodu braku skuteczności leczenia II linii stosowane jest leczenie III linii z udziałem alternatywnych opioidów (dla ramienia tapentadolu: oksykodon, fentanyl w systemie transdermalnym, buprenorfina w systemie transdermalnym lub połączenie oksykodonu i naloksonu). Podobnie w przypadku przerwania leczenia z powodu ciężkiego działania niepożądanego bądź z powodu braku skuteczności leczenia III linii stosowane jest leczenie IV linii (stan pochłaniający, któremu przypisano uśredniony koszt terapii opioidami).</p> <p>Wyniki przedstawiono dla danych klinicznych dla całkowitej populacji</p>				<ul style="list-style-type: none"> koszty porad lekarskich; koszty komedykamentów np. leków przeciwwymiotnych koszty leczenia działań niepożądanych 		<p>nasileniu po niepowodzeniu terapii morfina włączonych do ww. badań.</p> <p>Wyniki dla danych z całkowitej populacji:</p> <p>średni koszt/pacjent: tapentadol ER: £3542,83 oksykodon CR: £3656,23</p> <p>efekt (QALY): tapentadol ER: 0,6371 oksykodon CR: 0,6237</p> <p>Wyniki dla danych z subpopulacji:</p> <p>średni koszt/pacjent: tapentadol ER: £3702,68 oksykodon CR: £3754,10</p> <p>efekt (QALY): tapentadol ER: 0,5658 oksykodon CR: 0,5587</p> <p>Biorąc pod uwagę krzywą akceptowalności</p>

Publikacja	Interwencje	Populacja	Technika analityczna	Kraj / waluta / perspektywa	Składowe koszty	Punkty końcowe (kliniczne)	Wyniki i wnioski
	<p>chorych włączonych do badań RCT dla tapentadolu oraz danych dla subpopulacji z bólem o dużym nasileniu po niepowodzeniu terapii morfina włączonych do ww. badań.</p>						<p>kosztowej efektywności, tapentadol ER stosowany w II linii jest strategią dominującą nad leczeniem z udziałem oksykodonu CR w II linii w ponad 90% i ponad 80% symulacji uwzględniających próg opłacalności kosztowej (€20 000/QALYG), odpowiednio, dla populacji całkowitej oraz subpopulacji. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy dodatkowych scenariuszy potwierdziły wnioski z analizy podstawowej o dominacji tapentadolu ER w II linii leczenia nad oksykodonem CR w II linii leczenia zarówno dla danych z populacji całkowitej jak i danych z subpopulacji.</p>

Analiza ekonomiczna tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu (Palexia retard®) w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych

Publikacja	Interwencje	Populacja	Technika analityczna	Kraj / waluta / perspektywa	Składowe koszty	Punkty końcowe (kliniczne)	Wyniki i wnioski
Coluzzi 2014. <i>Clinical and economic evaluation of tapentadol extended release and oxycodone/naloxone controlled release in musculoskeletal pain.</i> [60]	Leczenie z udziałem opioidów: 1. tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu 2. oksykodonu/naloksonu o przedłużonym uwalnianiu 3. oksykodonu o natychmiastowym uwalnianiu	Pacjenci z bólem mięśniowo – szkieletowym (ból dolnego odcinka kręgosłupa)	Analiza użyteczności kosztów (CUA), Model Markova, horyzont roczny, Probabilistyczna analiza wrażliwości, deterministyczna jednokierunkowa analiza wrażliwości; porównanie pośrednie przez oksykodon CR	włochy/ euro (€)/ perspektywa płatnika publicznego (Italian National Health System)	1. Koszty leków: ▪ tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu, ▪ oksykodonu/naloksonu o przedłużonym uwalnianiu 2. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych 2. Pozostałe koszty: ▪ koszty wizyt lekarskich; ▪ koszty RTG, tomografii komputerowej, MRI, operacji, znieczuleń	zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY gained, quality adjusted life years gained)	Tapentadol ER vs oksykodon CR: tapentadol ER jest strategią tańszą i przynoszącą lepsze efekty zdrowotne a zatem jest strategią dominującą nad oksykodonem. Biorąc pod uwagę krzywą akceptowalności kosztowej efektywności, tapentadol ER jest strategią dominującą w porównaniu do leczenia z udziałem oksykodonu CR w 65% symulacji uwzględniających powszechnie akceptowalne progi opłacalności kosztowej (€30 000/QALY). Jednokierunkowa analiza wrażliwości wykazała, iż wyniki modelowania są stabilne w przypadku zmian parametrów

Analiza ekonomiczna tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu (Palexia retard®) w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych

Publikacja	Interwencje	Populacja	Technika analityczna	Kraj / waluta / perspektywa	Składowe koszty	Punkty końcowe (kliniczne)	Wyniki i wnioski
<p>Neil 2012. <i>Clinical simulation model of long-acting opioids for treatment of chronic non-cancer pain in the United States</i> [77]</p>	<p>Leczenie z udziałem opioidów: 1. tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu 2. oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu</p>	<p>Pacjenci z przewlekłym bólem nienowotworowym o nasileniu od umiarkowanego do dużego</p>	<p>Analiza użyteczności kosztów (CUA), symulacja Monte-Carlo, horyzont roczny, jednokierunkowa analiza wrażliwości</p>	<p>USA/ dolar amerykański (\$) / perspektywa płatnika publicznego</p>	<p>Koszty leków: <ul style="list-style-type: none"> ▪ tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu, ▪ oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu ▪ alternatywnego opioidu </p> <p>2. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych i koszty interwencji po niepowodzeniu leczenia opioidami</p> <p>2. Pozostałe koszty: <ul style="list-style-type: none"> ▪ koszty oceny klinicznej stanu zdrowia (wizyt lekarskich, kontaktu z lekarzem) ▪ koszty badań i zabiegów dodatkowych </p>	<p>zyskane dni życia skorygowane o jakość (QALD gained , <i>adjusted life days gained</i>)</p>	<p>skuteczności i bezpieczeństwa.</p> <p>średni koszt/pacjent: tapentadol ER: \$5935 oksykodon CR: \$5806</p> <p>efekt (QALD): tapentadol ER: 295 oksykodon CR: 284</p> <p>Tapentadol ER jest strategią przynoszącą lepsze efekty zdrowotne, ale w niewielkim stopniu droższą. Analiza wrażliwości wskazuje, iż tapentadol ER jest strategią dominującą nad oksykodonem CR.</p>

5.2. Strategie wyszukiwania użyteczności

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu.

Tabela 80.
Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 28.07.2014 r.)

Lp.	Słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	"Constipation"[Mesh]	10 572
#2	"Nausea"[Mesh]	15 605
#3	"Vomiting"[Mesh]	25 248
#4	constipation	19 728
#5	nausea	49 456
#6	vomiting	61 493
#7	gastrointestinal disorders	763 868
#8	gastrointestinal adverse event	1 518
#9	gastrointestinal adverse events	6 507
#10	GI adverse event	256
#11	GI adverse events	966
#12	GI AE	4 519
#13	GI AEs	103
#14	gastrointestinal AE	47 951
#15	gastrointestinal AEs	474
#16	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	856 325
#17	opioid-induced	1 678
#18	#16 AND #17	372
#19	utility or utilities or "quality of life" or "life quality" or "life qualities" or QoL or hrqL or Euroqol or QALY or "cost-utility" or "quality adjusted" or "standard gamble" or SG or "time trade-off" or TTO or HUI or QWB or EQ5D or "EQ-5D" or "feeling thermometer" or "SF-36" or "SF-12" or "36-item short-form" or "disability adjusted" or disutility or disutilities or DALY	363 415
#20	#18 AND #19	69

Tabela 81.
Wyniki wyszukiwania użyteczności w bazie Cochrane (wyszukiwanie zakończone 28.07.2014 r.)

Lp.	Słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	"Constipation"[Mesh]	940
#2	"Nausea"[Mesh]	4 363
#3	"Vomiting"[Mesh]	4 165
#4	constipation	4 300
#5	nausea	20 192
#6	vomiting	15 891
#7	gastrointestinal disorders	2 906
#8	gastrointestinal adverse event	5 007
#9	gastrointestinal adverse events	5 007
#10	GI adverse event	774
#11	GI adverse events	774
#12	GI AE	258
#13	GI AEs	96
#14	gastrointestinal AE	2 377
#15	gastrointestinal AEs	365
#16	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	30 964
#17	opioid-induced	218
#18	#16 AND #17	127

Tabela 82.
Wyniki wyszukiwania użyteczności w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 28.07.2014 r.)

Lp.	Słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	"Constipation"[Mesh]	104
#2	"Nausea"[Mesh]	266
#3	"Vomiting"[Mesh]	274
#4	constipation	294
#5	nausea	1 183
#6	vomiting	968

Lp.	Słowo kluczowe	Liczba wyników
#7	gastrointestinal disorders	30
#8	gastrointestinal adverse event	2
#9	gastrointestinal adverse events	48
#10	GI adverse event	5
#11	GI adverse events	15
#12	GI AE	0
#13	GI AEs	2
#14	gastrointestinal AE	0
#15	gastrointestinal AEs	0
#16	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	1 614
#17	opioid-induced	30
#21	#16 AND #17	21

Tabela 83.
Wyniki wyszukiwania użyteczności w bazie CEA Registry (wyszukiwanie zakończone 28.07.2014 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba wyników dla kategorii „Articles”	Liczba wyników dla kategorii „Utility weights”
#1	constipation	4	10
#2	nausea	7	21
#3	vomiting	5	6
#4	Suma wyników*	16	37

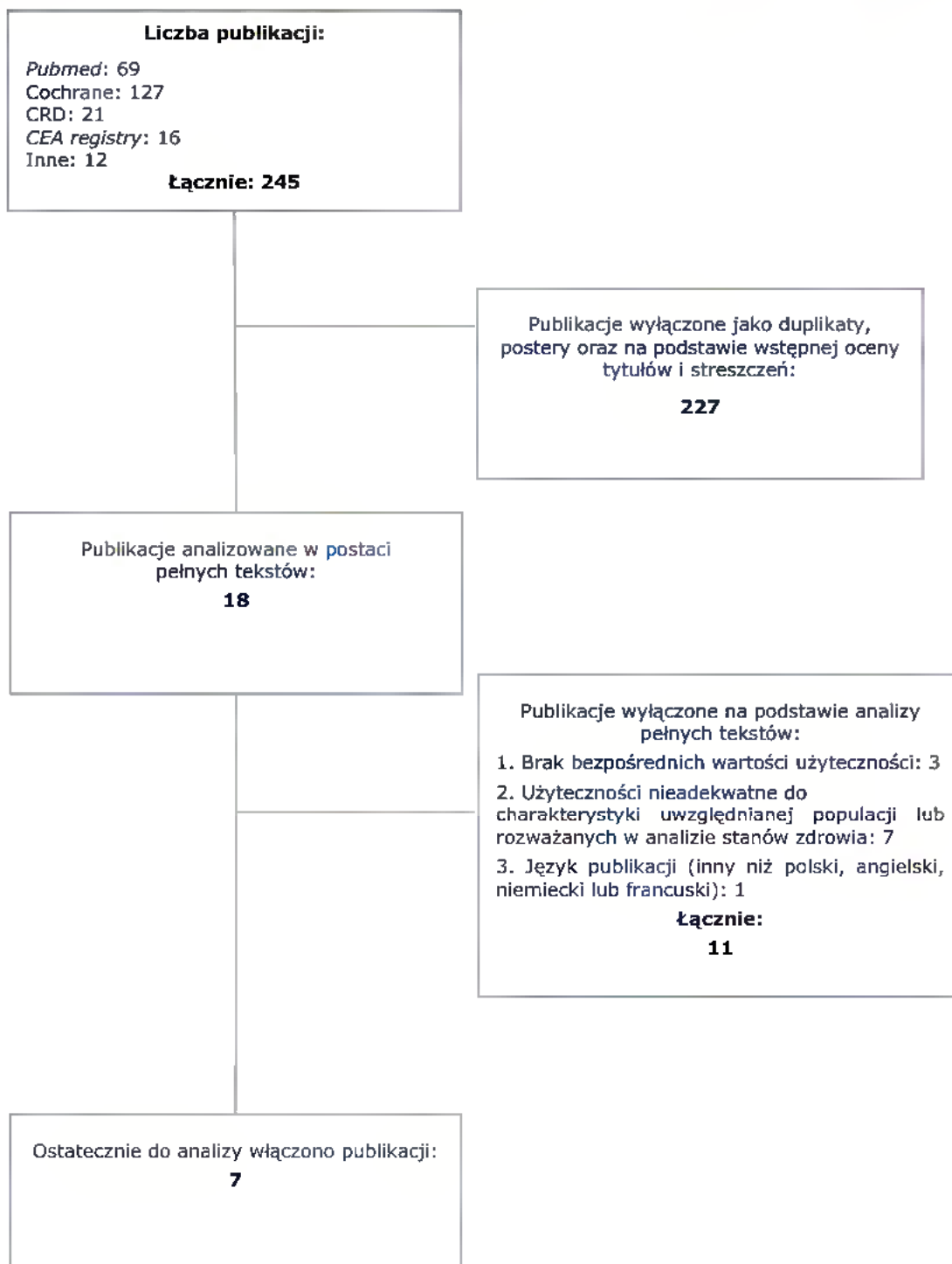
*CEA Registry nie umożliwia połączenia wyników wyszukiwania dla poszczególnych rekordów, stąd sumaryczny wynik został wyznaczony przez wyszukujących

5.2.1. Diagram wyszukiwania użyteczności

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania użyteczności (QUOROM).

Wykres 16

Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności



5.3. Ceny leków porównywane na potrzeby analizy

W poniższych tabelach zestawiono koszty leków zawierających substancje czynne uwzględnione w kosztach profilaktyki i leczenia zdarzeń niepożądanych. Koszty preparatów (wyróżnionych poniższych tabelach) o niższej cenie za dzienną dawkę z perspektywy pacjenta zostały uwzględnione w kalkulacjach kosztów przeprowadzonych na potrzeby niniejszej analizy.

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Analiza ekonomiczna tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu (Palaxia retard®) w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opiodowych leków przeciwbólowych

_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____

5.4. Parametry analizy wrażliwości

Poniżej zaprezentowano wybrane parametry analizy wrażliwości, których wprowadzenie do modelu pociąga za sobą konieczność uprzedniego przeprowadzenia pewnych kalkulacji.

5.4.1. Przewlekły ból nowotworowy

Dawkowanie porównywanych opcji terapeutycznych zgodne z dawkowaniem wyrażonym w postaci median wartości modalnych całkowitych dziennych dawek TAP_{ER} i OXY_{CR} zaczerpniętym z badania Imanaka 2013 [43]

Tabela 86.
Dawkowanie TAP_{ER} i OXY_{CR} w analizie podstawowej i wrażliwości - przewlekły ból nowotworowy

Interwencja	Całkowita dzienna dawka [mg]		Źródło
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	
TAP _{ER}	64,50	50	[43]
OXY _{CR}	13,80	10	

Przyjęcie odmiennego od założonego w analizie podstawowej dawkowania porównywanych interwencji pociąga za sobą konieczność ponownego skalkulowania dawek ekwianalgetycznych silnych opioidów uwzględnionych w ramach kolejnej linii leczenia oraz kosztów tego leczenia dla każdego z porównywanych ramion (TAP_{ER}, OXY_{CR}). W kalkulacjach zastosowano te same koszty jednostkowe silnych opioidów (za 1 mg substancji czynnej) oraz przeliczniki dawek ekwianalgetycznych, które wykorzystano w analizie podstawowej (patrz rozdział 4.2.3.2.5).

Tabela 87.

Dawkі ekwianalgetyczne silnych opioidów w ramach kolejnej linii leczenia przewlekłego bólu nowotworowego o dużym nasileniu – analiza wrażliwości

Przerwywana terapia	TDD [mg]	Dzienna dawka ekwianalgetyczna [mg]		kontynuacja terapii	
		Buprenorfina (system transdermalny, tabletki podjęzykowe)	Fentanyl (system transdermalny)	Metadon (syrop)	Morfina (tabletki o przedłużonym lub zmodyfikowanym uwalnianiu)
TAP _{ER}	50	0,12/0,17	0,10 /0,15	3,37/5,05	10,10 /15,15
OXY _{CR}	10	0,11/0,17	0,10/0,15	3,33/5,00	10,00/15,00
					4,04/6,06
					4,00/6,00

Tabela 88.

Średni ważony dzienny koszt leczenia pacjenta z przewlekłym bólem nowotworowym o dużym nasileniu w ramach kolejnej linii – analiza wrażliwości

Substancja czynna (postać)	Średni koszt/DD ekwianalgetyczna: [] / kontynuacja terapii [PLN]		Udział leku/ refundacja w leczeniu bólu nowotworowego	Średni ważony dzienny koszt kolejnej linii leczenia/pacjent przystępujący terapię [PLN]	
	TAP _{ER}			OXY _{CR}	
	Persp. NFZ	Persp. wspólna		Persp. NFZ	Persp. wspólna
Buprenorfina (system transdermalny)	0,08/0,12	0,09/0,13	0,08/0,12	0,09/0,13	70,25%
Buprenorfina (tabletki podjęzykowe)	0,34/0,51	0,34/0,51	0,34/0,51	0,34/0,51	0,79%
Fentanyl (system transdermalny)	0,20/0,30	0,22/0,33	0,20/0,30	0,22/0,33	22,97%
Metadon (syrop)	0,74/1,10	0,85/1,27	0,73/1,09	0,84/1,26	0,16%
Morfina (tabletki o przedłużonym/zmodyfikowanym uwalnianiu)	0,30/0,45	0,33/0,49	0,29/0,44	0,32/0,48	4,46%
Morfina (roztwór do wstrzykiwań)	0,33/0,50	0,35/0,53	0,33/0,49	0,35/0,52	1,37%
			0,12 /0,19	0,14 /0,20	0,12 /0,19
					0,13/0,20

Analiza ekonomiczna tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu (Palexia retard®) w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych

Tabela 89.
Koszt 4-tygodniowego leczenia pacjenta z przewlekłym bólem nowotworowym o dużym nasileniu w ramach kolejnej linii

Terapia przerwana przez pacjenta	Leczenie w ramach kolejnej linii	Średni ważony dzienny koszt kolejnej linii leczenia/pacjent przerywający terapię [PLN]		Liczba dziennych dawek/4 tygodnie	Odsetek pacjentów uwzględniony w kalkulacjach kosztów	Koszt 4-tygodniowego leczenia/pacjent [PLN]	
		Persp. NFZ	Persp. wspólna			Persp. NFZ	Persp. wspólna
Przewlekły ból nowotworowy							
TAP _{ER}	początek terapii	0,12	0,14	■	■	4,11	4,44
	kontynuacja terapii	0,19	0,20	■			
OXY _{CR}	początek terapii	0,12	0,13	■	■	4,07	4,40
	kontynuacja terapii	0,19	0,20	■			

Minimalny/maksymalny odsetek pacjentów korzystających ze świadczeń w hospicjum stacjonarnym w ramach opieki nad pacjentem z przewlekłym bólem nowotworowym o dużym nasileniu przyjęty w oparciu o wyniki badania ankietowego [41]

Tabela 90.
Odsetek pacjentów korzystających ze świadczeń w hospicjum stacjonarnym wykorzystany w analizie podstawowej i wrażliwości - przewlekły ból nowotworowy



The table content is completely redacted with black boxes. The table structure appears to have 5 columns and 2 rows. The first cell in the first row is highlighted in orange.

Z uwagi na fakt, iż w ramach kosztu osobodnia w hospicjum stacjonarnym zapewnione są niezbędne pacjentom leki [35], w kalkulacjach kosztu terapii z udziałem tapentadolu ER, oksykodonu CR oraz silnych opioidów stosowanych w ramach kolejnej linii w leczeniu przewlekłego bólu nowotworowego nie uwzględniono ww. odsetka chorych. Zmiana wspomnianego odsetka w ramach analizy wrażliwości oznacza zatem zmianę kosztów porównywanych terapii oraz kosztów kolejnej linii leczenia. Zmiana rozważanego parametru wiąże się również ze zmianą kosztów opieki nad pacjentem z przewlekłym bólem nowotworowym oraz kosztów profilaktyki i leczenia zaburzeń żołądkowo-jelitowych. Omawiane koszty przedstawiono poniżej.

Analiza ekonomiczna tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu (Palexia retard®) w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych

Tabela 91.
Koszt dziennej i 4-tygodniowej terapii z udziałem porównywanych opcji uwzględniony w analizie wrażliwości – przewlekły ból nowotworowy

Interwencja	Średni ważony koszt/ 1 mg [PLN]		Uwzględniona w analizie całkowita dzienna dawka [mg]		Koszt dziennej terapii [PLN]		Liczba dziennych dawek/ 4 tygodnie	Odszetek pacjentów uwzględniony w kalkulacjach kosztów	Koszt 4-tygodniowej terapii [PLN]	
	Persp. NFZ	Persp. wspólna	Persp. NFZ	Persp. wspólna	Persp. NFZ	Persp. wspólna			Persp. NFZ	Persp. wspólna
TAP _{ER} bez RSS			64,5							
TAP _{ER} z RSS			64,5							
OXY _{CR}	0,1099	0,1255	13,8	1,52	1,73					
Minimalna wartość odsetka pacjentów korzystających ze świadczeń w hospicjum stacjonarnym										
TAP _{ER} bez RSS			64,5							
TAP _{ER} z RSS			64,5							
OXY _{CR}	0,1099	0,1255	13,8	1,52	1,73					
Maksymalna wartość odsetka pacjentów korzystających ze świadczeń w hospicjum stacjonarnym										
TAP _{ER} bez RSS			64,5							
TAP _{ER} z RSS			64,5							
OXY _{CR}	0,1099	0,1255	13,8	1,52	1,73					

Tabela 92.
Koszt 4-tygodniowego leczenia pacjenta z przewlekłym bólem nowotworowym o dużym nasileniu w ramach kolejnej linii – analiza wrażliwości

Terapia przerwana przez pacjenta	Leczenie w ramach kolejnej linii	Średni ważony dzienny koszt kolejnej linii leczenia/pacjent przerywający terapię [PLN]		Liczba dziennych dawek/ 4 tygodnie	Odszetek pacjentów uwzględniony w kalkulacjach kosztów	Koszt 4-tygodniowego leczenia/pacjent [PLN]	
		Persp. NFZ	Persp. wspólna			Persp. NFZ	Persp. wspólna
Minimalna wartość odsetka pacjentów korzystających ze świadczeń w hospicjum stacjonarnym							
TAP _{ER}	początek terapii	0,16	0,17				
	kontynuacja terapii	0,24	0,26			6,07	6,57
OXY _{CR}	początek terapii	0,17	0,18				
	kontynuacja terapii	0,26	0,28			6,43	6,95
Maksymalna wartość odsetka pacjentów korzystających ze świadczeń w hospicjum stacjonarnym							
TAP _{ER}	początek terapii	0,16	0,17				
	kontynuacja terapii	0,24	0,26			4,70	5,09
OXY _{CR}	początek terapii	0,17	0,18				
	kontynuacja terapii	0,26	0,28			4,98	5,39

Tabela 93.
Koszt opieki nad pacjentem z przewlekłym bólem nowotworowym – analiza wrażliwości

Nazwa komórki organizacyjnej/ świadczenia	Odsetek pacjentów korzystających ze świadczeń	Liczba porad	Średni koszt leczenia/ pacjent/ 4 tygodnie
Minimalna wartość odsetka pacjentów korzystających ze świadczeń w hospicjum stacjonarnym			
Oddział medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarne	██████████	██████████	██████████
Hospicjum domowe	██████████	██████████	██████████
Poradnia leczenia bólu	██████████	██	██████████
Poradnia onkologiczna	██████████	██	██████████
Świadczenia lekarza poz	██████████	██████████	██
Suma	100,00%	-	1 171,41
Maksymalna wartość odsetka pacjentów korzystających ze świadczeń w hospicjum stacjonarnym			
Oddział medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarne	██████████	██████████	██████████
Hospicjum domowe	██████████	██████████	██████████
Poradnia leczenia bólu	██████████	██	██████████
Poradnia onkologiczna	██████████	██	██████████
Świadczenia lekarza poz	██████████	██████████	██
Suma	100,00%	-	2 257,43

*z uwagi na fakt, iż świadczenia poz udzielane są wszystkim ubezpieczonym, przedstawione koszty uwzględniają ponoszone przez płatnika publicznego koszty świadczeń lekarza poz

Analiza ekonomiczna tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu (Palexia retard®) w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanywany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych

Tabela 94. Koszt profilaktyki wystąpienia zaparc oraz nudności/wymiotów uwzględniony w analizie wrażliwości – przewlekle bół nowotworowy

Nazwa leku, postać	Zawartość opak.	Poziom odpłatności	Koszt/opak. [PLN]	Dzienna dawka [ml]	Koszt/dzienna dawka [PLN]	Odsetek pacjentów stosujących profilaktykę [%]	Koszt/pacjent [PLN]	Źródła danych
Minimalna wartość odsetka pacjentów korzystających ze świadczeń w hospicjum stacjonarnym								
Profilaktyka zaparc	█	█	█	█	█	█	17,94	[72, 41]
Profilaktyka nudności/wymiotów	█	█	█	█	█	█	1,98	
Maksymalna wartość odsetka pacjentów korzystających ze świadczeń w hospicjum stacjonarnym								
Profilaktyka zaparc	█	█	█	█	█	█	13,90	[72, 41]
Profilaktyka nudności/wymiotów	█	█	█	█	█	█	1,53	

* niezbędne leki zapewnione są pacjentom w hospicjum stacjonarnym [35], a zatem w kalkulacjach kosztów profilaktyki wystąpienia zaparc oraz nudności/wymiotów nie uwzględniono odsetka pacjentów korzystających z leczenia w ramach hospicjum stacjonarnego

Tabela 95. Koszt leków stosowanych po wystąpieniu zaparc oraz po wystąpieniu nudności/wymiotów uwzględniony w analizie wrażliwości – przewlekle bół nowotworowy

Nazwa leku, postać	Zawartość opak.	Poziom odpłatności	Koszt/opak. [PLN]	Dzienna dawka	Koszt/dzienna dawka [PLN]	Odsetek pacjentów uwzględniony w kalkulacjach kosztów	Koszt/pacjent [PLN]	Źródła danych
Minimalna wartość odsetka pacjentów korzystających ze świadczeń w hospicjum stacjonarnym								
Leczenie zaparc	█	█	█	█	█	█	32,81 [^]	
Leczenie nudności/wymiotów	█	█	█	█	█	█	7,29	[72, 41]
	█	█	█	█	█	█	6,61	

	Nazwa leku, postać	Zawartość opak.	Poziom odpłatności	Koszt/opak. [PLN]	Dzienna dawka	Koszt/dzienna dawka [PLN]	Odsetek pacjentów uwzględniony w kalkulacjach kosztów	Koszt/pacjent/ [PLN]	Źródła danych
Leczenie zaparc								25,42	
Leczenie nudności/wymiotów								5,65	[72, 41]
								5,12	

* niezbędne leki zapewnione są pacjentom w hospicjum stacjonarnym [35], a zatem w kalkulacjach kosztów leczenia zaparc nie uwzględniono odsetka pacjentów korzystających z leczenia w ramach hospicjum stacjonarnego (patrz rozdział 4.2.3.2.6)

Tabela 96.

Koszty dodatkowych porad – leczenie zaburzeń żołądkowo-jelitowych w populacji chorych z przewlekłym bólem nowotworowym – analiza wrażliwości

Rodzaj zdarzenia niepożądanego	Nazwa świadczenia	Koszt jednostkowy świadczenia [PLN]	Odsetek pacjentów korzystających ze świadczeń	Liczba porad/ 4 tygodnie	Średni koszt leczenia/ pacjent
Zaparcia	porada w poradni medycyny paliatywnej	34,88			43,80 [^]
Nudności/wymioty					25,05
Maksymalna wartość odsetka pacjentów korzystających ze świadczeń w hospicjum stacjonarnym					
Zaparcia	porada w poradni medycyny paliatywnej	34,88			33,94 [^]
Nudności/wymioty					19,41

Tabela 97.
Średni ważony koszt leczenia zaburzeń żołądkowo-jelitowych uwzględniony w analizie wrażliwości - przewlekle bóle nowotworowy

	Pacjenci doświadczający zdarzenia niepożądanego *		Sumaryczny koszt / pacjent/ 4 tygodnie [PLN]		Średni ważony koszt leczenia zaburzeń żołądkowo-jelitowych /pacjent/ 4 tygodnie [PLN]	
	Liczba	Odszetek^#	Persp. NFZ	Persp. wspólna	Persp. NFZ	Persp. wspólna
Minimalna wartość odsetka pacjentów korzystających ze świadczeń w hospicjum stacjonarnym						
Zaparcia	115	55,02%	21,90	54,71		
Nudności/ wymioty	109	52,15%	25,05	38,95	25,12	50,42
Maksymalna wartość odsetka pacjentów korzystających ze świadczeń w hospicjum stacjonarnym						
Zaparcia	115	55,02%	16,97	42,39		
Nudności/ wymioty	109	52,15%	19,41	30,18	19,46	39,06

*wartości sumaryczne dla ramienia tapentadolu ER i oksykodonu CR zaczerpnięte z badania *Imanaka 2013* [43]

^z uwagi na przejrzystość przedstawiono wartości zaokrąglone; w kalkulacjach uwzględniono wartości niezaokrąglane

#wyznaczony w odniesieniu do całkowitej liczby pacjentów z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi (N=209) zaczerpniętej z badania *Imanaka 2013* [43]

Minimalny/maksymalny odsetek pacjentów korzystających ze świadczeń w poradni medycyny paliatywnej w ramach leczenia zaburzeń żołądkowo-jelitowych przyjęty w oparciu o wyniki badania ankietowego [41]

Tabela 98.
Koszty dodatkowych porad – leczenie zaburzeń żołądkowo-jelitowych w populacji chorych z przewlekłym bólem nowotworowym – analiza wrażliwości

Rodzaj zdarzenia niepożądanego	Nazwa świadczenia	Koszt jednostkowy świadczenia [PLN]	Odsetek pacjentów korzystających ze świadczeń	Liczba porad/ 4 tygodnie	Średni koszt leczenia/pacjent
Minimalna wartość odsetka pacjentów korzystających ze świadczeń w poradni medycyny paliatywnej					
Zaparcia	porada w poradni medycyny paliatywnej	34,88	■	■	4,78 [^]
Nudności/wymioty			■	■	1,43
Maksymalna wartość odsetka pacjentów korzystających ze świadczeń w poradni medycyny paliatywnej					
Zaparcia	porada w poradni medycyny paliatywnej	34,88	■	■	23,90 [^]
Nudności/wymioty			■	■	28,68

Tabela 99.
Średni ważony koszt leczenia zaburzeń żołądkowo-jelitowych uwzględniony w analizie wrażliwości - przewlekły ból nowotworowy

	Pacjenci doświadczający zdarzenia niepożądanego*		Sumaryczny koszt /pacjent/ 4 tygodnie [PLN]		Średni ważony koszt leczenia zaburzeń żołądkowo-jelitowych /pacjent/ 4 tygodnie [PLN]	
	Liczba	Odsetek [^] #	Persp. NFZ	Persp. wspólna	Persp. NFZ	Persp. wspólna
Minimalna wartość odsetka pacjentów korzystających ze świadczeń w poradni medycyny paliatywnej						
Zaparcia	115	55,02%	4,78	33,43	3,38	25,47
Nudności/wymioty	109	52,15%	1,43	13,57		
Maksymalna wartość odsetka pacjentów korzystających ze świadczeń w poradni medycyny paliatywnej						
Zaparcia	115	55,02%	23,90	52,55	28,11	50,20
Nudności/wymioty	109	52,15%	28,68	40,82		

*wartości sumaryczne dla ramienia tapentadolu ER i oksykodonu CR zaczerpnięte z badania *Imanaka 2013* [43]

[^]z uwagi na przejrzystość przedstawiono wartości zaokrąglone; w kalkulacjach uwzględniono wartości niezaokrąglane

#wyznaczony w odniesieniu do całkowitej liczby pacjentów z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi (N=209) zaczerpniętej z badania *Imanaka 2013* [43]

Minimalna/maksymalna liczba porad w poradni medycyny paliatywnej w ramach leczenia zaburzeń żołądkowo-jelitowych przyjęta w oparciu o wyniki badania ankietowego [41]

Tabela 100.

Koszty dodatkowych porad – leczenie zaburzeń żołądkowo-jelitowych w populacji chorych z przewlekłym bólem nowotworowym – analiza wrażliwości

Rodzaj zdarzenia niepożądanego	Nazwa świadczenia	Koszt jednostkowy świadczenia [PLN]	Odsetek pacjentów korzystających ze świadczeń	Liczba porad/ 4 tygodnie	Średni koszt leczenia/ pacjent
Minimalna liczba porad w poradni medycyny paliatywnej					
Zaparcia	porada w poradni medycyny paliatywnej	34,88	■	■	15,30 [^]
Nudności/wymioty			■	■	7,29
Maksymalna liczba porad w poradni medycyny paliatywnej					
Zaparcia	porada w poradni medycyny paliatywnej	34,88	■	■	26,77 [^]
Nudności/wymioty			■	■	43,74

Tabela 101.

Średni ważony koszt leczenia zaburzeń żołądkowo-jelitowych uwzględniony w analizie wrażliwości - przewlekły ból nowotworowy

	Pacjenci doświadczający zdarzenia niepożądanego*		Sumaryczny koszt /pacjent/ 4 tygodnie [PLN]		Średni ważony koszt leczenia zaburzeń żołądkowo-jelitowych /pacjent/ 4 tygodnie [PLN]	
	Liczba	Odsetek [^] #	Persp. NFZ	Persp. wspólna	Persp. NFZ	Persp. wspólna
Minimalna liczba porad w poradni medycyny paliatywnej						
Zaparcia	115	55,02%	15,30	43,95	12,22	34,31
Nudności/wymioty	109	52,15%	7,29	19,43		
Maksymalna liczba porad w poradni medycyny paliatywnej						
Zaparcia	115	55,02%	26,77	55,42	37,54	59,64
Nudności/wymioty	109	52,15%	43,74	55,88		

*wartości sumaryczne dla ramienia tapentadolu ER i oksykodonu CR zaczerpnięte z badania *Imanaka 2013* [43]

[^]z uwagi na przejrzystość przedstawiono wartości zaokrąglone; w kalkulacjach uwzględniono wartości niezaokrąglane

#wyznaczony w odniesieniu do całkowitej liczby pacjentów z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi (N=209) zaczerpniętej z badania *Imanaka 2013* [43]

5.4.2. Przewlekły ból nienowotworowy

Dawkowanie porównywanych opcji terapeutycznych oraz dane kliniczne (prawdopodobieństwa wystąpienia zapań, prawdopodobieństwa wystąpienia nudności/wymiotów, prawdopodobieństwa przerwania z powodu zapań, nudności/wymiotów) w oparciu o wyniki badań Afialo 2010 [47], Buynak 2010 [48]

Dawkowanie

W poniższej tabeli przedstawiono uśrednione całkowite dzienne dawki TAP_{ER} i OXY_{CR} dotyczące 15-tygodniowego horyzontu badań Afialo 2010 [47], Buynak 2010 [48] w oparciu o które wyznaczono średnie dawki porównywanych opcji terapeutycznych uwzględnione w ramach omawianego parametru analizy wrażliwości ważone liczebnością pacjentów w każdej z ww. prób klinicznych.

Tabela 102.
Średnie ważone całkowite dzienne dawki TAP_{ER} i OXY_{CR} wyznaczone w oparciu o badania Afialo 2010 [47], Buynak 2010 [48] – analiza wrażliwości

Badanie	TAP _{ER}			OXY _{CR}				
	Liczba pacjentów w ramieniu	Odsetek [%]	TDD [mg]	Średnia ważona TDD [mg]	Liczba pacjentów w ramieniu	Odsetek [%]	TDD [mg]	Średnia ważona TDD [mg]
Afialo 2010	344	35,07%	299,3		342	34,17%	48,2	
Buynak 2010	318	32,42%	313,2		328	32,77%	53,0	

Z uwagi na fakt, iż zaczerpnięte z badań Afialo 2010 [47], Buynak 2010 [48] TDD stanowiły wartości średnie z okresu obejmującego również fazę miarczkowania dawki, wyznaczone wyżej średnie ważone całkowite dzienne dawki tapentadolu ER i oksykodonu CR przyjęto jako jednakowe dla każdego dnia 52-tygodniowego horyzontu analizy.

Biorąc pod uwagę przedstawione w Tabeli 23 i Tabela 27 koszty jednostkowe porównywanych opcji terapeutycznych wyznaczono przedstawione poniżej koszty ich dziennej i 4-tygodniowej terapii przy uwzględnieniu dawkowania z badań Afialo 2010 [47], Buynak 2010 [48]

Tabela 103.

Koszty dziennej i 4-tygodniowej terapii z udziałem TAP_{ER} i OXY_{CR} uwzględnione w analizie wrażliwości w oparciu o dawkowanie z Afialo 2010 [47], Buynak 2010 [48] – przewlekły ból nienowotworowy

Interwencja	Średni ważony koszt/ 1 mg [PLN]		Uwzględniona w analizie całkowita dzienna dawka [mg]	Koszt dziennej terapii [PLN]		Liczba dziennych dawk/ 4 tygodnie		Koszt 4-tygodniowej terapii [PLN]	
	Persp. NFZ	Persp. wspólna		Persp. NFZ	Persp. wspólna	Persp. NFZ	Persp. wspólna	Persp. NFZ	Persp. wspólna
TAP _{ER} bez RSS	█	█	█	█	█	█	█	█	█
TAP _{ER} z RSS	█	█	█	█	█	█	█	█	█
OXY _{CR}	0,1099	0,1255	█	█	█	█	█	█	█

Przyjęcie odmiennego od założonego w analizie podstawowej dawkowania porównywanych interwencji podlega za sobą konieczność ponownego skalkulowania dawek ekwianalgetycznych silnych opioidów uwzględnionych w ramach kolejnej linii leczenia oraz kosztów tego leczenia dla każdego z porównywanych ramion (TAP_{ER}, OXY_{CR}). W kalkulacjach zastosowano te same koszty jednostkowe silnych opioidów (za 1 mg substancji czynnej) oraz przeliczniki dawek ekwianalgetycznych, które wykorzystano w analizie podstawowej (patrz rozdział 4.2.3.2.5).

Tabela 104.

Dawki ekwianalgetyczne silnych opioidów w ramach kolejnej linii leczenia przewlekłego bólu nienowotworowego o dużym nasileniu - analiza wrażliwości (dawkowanie TAP_{ER} i OXY_{CR} w oparciu o Afialo 2010 [47], Buynak 2010 [48])

Przerwywana terapia		█		█		█		█	
TAP _{ER}	█	█	█	█	█	█	█	█	█
	█	█	█	█	█	█	█	█	█
OXY _{CR}	█	█	█	█	█	█	█	█	█
	█	█	█	█	█	█	█	█	█

Tabela 105.

Średni ważony dzienny koszt leczenia pacjenta z przewlekłym bólem nienowotworowym o dużym nasileniu w ramach kolejnej linii – analiza wrażliwości (dawkowanie TAP_{ER} i OXY_{CR} w oparciu o Affalo 2010 [47], Buynak 2010 [48])

Substancja czynna (postać)	Czas leczenia w ramach kolejnej linii	Średni koszt/DD ekwiwalencyjna [PLN]			Udział leku/refundacja w leczeniu bólu nienowotworowego	Średni ważony dzienny koszt kolejnej linii leczenia/pacjent przerywający terapię [PLN]		
		TAP _{ER}		OXY _{CR}		TAP _{ER}		OXY _{CR}
		Persp. NFZ	Persp. wspólna	Persp. NFZ		Persp. NFZ	Persp. wspólna	Persp. NFZ
Buprenorfina (system transdermalny)	1-4 dzień	█	█	█	97,02%	█	█	█
	5-28 dzień	█	█	█				
	kontynuacja leczenia	█	█	█				
Buprenorfina (tabletki podjęzykowe)	1-4 dzień	█	█	█	1,09%	█	█	█
	5-28 dzień	█	█	█				
	kontynuacja leczenia	█	█	█				
Morfina (roztwór do wstrzykiwań)	1-4 dzień	█	█	█	1,89%	█	█	█
	5-28 dzień	█	█	█				
	kontynuacja leczenia	█	█	█				

Tabela 106.

Koszt 4-tygodniowego leczenia pacjenta z przewlekłym bólem nienowotworowym o dużym nasileniu w ramach kolejnej linii – analiza wrażliwości (dawkowanie TAP_{ER} i OXY_{CR} w oparciu o Affalo 2010 [47], Buynak 2010 [48])

Terapia przerywana przez pacjenta	Czas leczenia w ramach kolejnej linii			Średni ważony dzienny koszt kolejnej linii leczenia/pacjent przerywający terapię [PLN]			Liczba dziennych dawek/4 tygodnie		
	Persp. NFZ	Persp. wspólna	Persp. NFZ	Persp. NFZ	Persp. wspólna	Persp. NFZ	Persp. wspólna	Persp. NFZ	Persp. wspólna
TAP _{ER}	█	█	█	█	█	█	█	█	█
	█	█	█	█	█	█	█	█	█
	█	█	█	█	█	█	█	█	█
OXY _{CR}	█	█	█	█	█	█	█	█	█
	█	█	█	█	█	█	█	█	█
	█	█	█	█	█	█	█	█	█

Prawdopodobieństwa wystąpienia zapaść, nudności/wymiotów

W poniższej tabeli zaprezentowano wyznaczone na podstawie danych z badań *Afilalo 2010* [47], *Buynak 2010* [48] ilorazy szans oraz ryzyka względne wystąpienia zapaść, nudności i wymiotów.

Tabela 107.
Dane na temat częstości, ilorazu szans i ryzyka względnego wystąpienia zapaść, nudności, wymiotów (*Afilalo 2010* [47], *Buynak 2010* [48])

Zdarzenie niepożądane	Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	RR (95% CI)^*	Źródła danych	
Zaparcia	<i>Afilalo 2010</i>	TAP _{ER}	344	65 (18,9)			[47, 48, 50]	
		OXY _{CR}	342	126 (36,8)				
	<i>Buynak 2010</i>	TAP _{ER}	318	44 (13,8)				
		OXY _{CR}	328	88 (26,8)				
	Nudności	<i>Afilalo 2010</i>	TAP _{ER}	344				74 (21,5)
			OXY _{CR}	342				125 (36,5)
<i>Buynak 2010</i>		TAP _{ER}	318	64 (20,1)				
		OXY _{CR}	328	113 (34,5)				
Wymioty		<i>Afilalo 2010</i>	TAP _{ER}	344	18 (5,2)			
			OXY _{CR}	342	61 (17,8)			
	<i>Buynak 2010</i>	TAP _{ER}	318	29 (9,1)				
		OXY _{CR}	328	63 (19,2)				

^wartości zaokrąglone; w kalkulacjach uwzględniono wartości z dokładnością do 6 miejsc po przecinku

*wyznaczono używając modelu efektów stałych

Wyznaczone ilorazy szans oraz ryzyka względne wystąpienia zapaść, nudności i wymiotów wykazały istotność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji. A zatem w ramach rozważanego parametru analizy wrażliwości wyznaczono prawdopodobieństwo wystąpienia zapaść oraz nudności/wymiotów oddzielnie dla porównywanych interwencji.

W celu wyznaczenia prawdopodobieństw wystąpienia zapaść oraz nudności/wymiotów w ramieniu oksykodonu CR przeprowadzono

Do wyznaczenia prawdopodobieństw wystąpienia zapaść oraz nudności/wymiotów w ramieniu tapentadolu ER zastosowano przedstawione wyżej ryzyka względne oraz wyznaczone

prawdopodobieństwa z ramienia komparatora. Wyniki (odnoszące się do horyzontu 15 tygodni zgodnego z horyzontem badań klinicznych *Afilalo 2010* [47], *Buynak 2010* [48] ██████████) zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 108.
15-tygodniowe prawdopodobieństwa wystąpienia zaparc, nudności/wymiotów (*Afilalo 2010* [47], *Buynak 2010* [48] ██████████) – przewlekły ból nienowotworowy, analiza wrażliwości

Zdarzenie niepożądane	Interwencja	15-tygodniowe prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia niepożądanego [^]
Zaparcia	TAP _{ER}	██████████
	OXY _{CR}	████
Nudności/wymioty	TAP _{ER}	██████████
	OXY _{CR}	████

[^]wartości zaokrąglone; w kalkulacjach uwzględniono wartości niezaokrąglone

Przedstawione wyżej 15-tygodniowe prawdopodobieństwa wystąpienia zaparc oraz nudności/wymiotów przyjęto w odniesieniu do pierwszych czterech cykli modelu, przy czym z uwagi na brak danych na temat ich rozkładu w czasie w badaniach *Afilalo 2010* [47] i *Buynak 2010* [48] ich rozkład przyjęto jako zgodny z rozkładem takich prawdopodobieństw w badaniu *Wild 2010* [44]

██████████ szczegóły – patrz rozdział 4.2.3.1.2). W odniesieniu do cykli 5-13 skonstruowanego modelu przyjęto uśrednione dla TAP_{ER} i OXY_{CR} prawdopodobieństwa wystąpienia zaparc oraz nudności/wymiotów wyznaczone na podstawie prawdopodobieństw wystąpienia tych zdarzeń w czwartym cyklu modelu. Opisane podejście jest zbliżone z założeniami przyjętymi w analizach ekonomicznych *Ikenberg 2012* [59] i *Obradovic 2012* [58]. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki kalkulacji omawianych prawdopodobieństw przypadających na poszczególne cykle modelu.

Tabela 109.
Rozkład prawdopodobieństw wystąpienia zaparc, nudności/wymiotów i przypadające na poszczególne cykle modelu prawdopodobieństwa wystąpienia tych zdarzeń (*Afilalo 2010* [47], *Buynak 2010* [48] ██████████) – przewlekły ból nienowotworowy, analiza wrażliwości

Zdarzenie niepożądane	Cykl	Rozkład prawdopodobieństwa		Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia/cykl	
		TAP _{ER}	OXY _{CR}	TAP _{ER}	OXY _{CR}
Zaparcia	1	██████████	██████████	████	████
	2	██████████	██████████	████	████
	3	██████████	██████████	████	████
	4	██████████	██████████	████	████
	5-13	█	█	██████████	██████████
Nudności/wymioty	1	██████████	██████████	████	████
	2	██████████	██████████	████	████
	3	██████████	██████████	████	████
	4	██████████	██████████	████	████
	5-13	█	█	██████████	██████████

Prawdopodobieństwa wystąpienia przerwania leczenia z powodu zapać, nudności/wymiotów

W ramach rozważanego parametru analizy wrażliwości uwzględniono również uwzględnienie prawdopodobieństw wystąpienia przerwania leczenia z powodu zapać oraz z powodu nudności/wymiotów w oparciu o wyniki badań *Afilalo 2010* [47], *Buynak 2010* [48]

W poniższej tabeli przedstawiono wyznaczone na podstawie danych z badań *Afilalo 2010* [47], *Buynak 2010* [48] ryzyka względne wystąpienia przerwania leczenia z powodu zapać. Z uwagi na fakt, iż w publikacjach *Afilalo 2010* [47] i *Buynak 2010* [48]

Tabela 110.
Dane na temat częstości, ilorazu szans i ryzyka względnego wystąpienia przerwania leczenia z powodu zapać (*Afilalo 2010* [47], *Buynak 2010* [48])

Przerwanie leczenia	Badanie	Interwencja	N	n (%)	RR (95% CI)^&	Źródło danych		
Z powodu zapać	<i>Afilalo 2010</i>	TAP _{ER}	65*	6** (9,2)	█	[47, 48, 50]		
		OXY _{CR}	126*	32** (25,4)				
	<i>Buynak 2010</i>	TAP _{ER}	44*	4** (9,1)				
		OXY _{CR}	88*	14** (15,9)				
	█	█	█	█				
	█	█	█	█				

*liczba chorych, którzy doświadczyli zapać

**obliczono na podstawie dostępnych danych

^wartości zaokrąglone; w kalkulacjach uwzględniono wartości z dokładnością do 6 miejsc po przecinku

&

Wyznaczone ryzyko względne wystąpienia przerwania leczenia z powodu zapać

Wyniki (odnoszące się do horyzontu 15 tygodni zgodnego z horyzontem badań klinicznych *Afilalo 2010* [47], *Buynak 2010* [48]) zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 111.

15-tygodniowe prawdopodobieństwo wystąpienia przerwania leczenia z powodu zapać (Afilalo 2010 [47], Buynak 2010 [48]) – przewlekły ból nienowotworowy, analiza wrażliwości

Przerwanie leczenia	Interwencja	15-tygodniowe prawdopodobieństwo wystąpienia przerwania leczenia [^]
Z powodu zapać	TAP _{ER}	■
	OXY _{CR}	

[^]wartości zaokrąglone; w kalkulacjach uwzględniono wartości niezaokrąglone

■
■
■
■
■
■
■ Wyniki zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 112.

Roczne prawdopodobieństwa wystąpienia przerwania leczenia z powodu zapać (Afilalo 2010 [47], Buynak 2010 [48]) – przewlekły ból nienowotworowy, analiza wrażliwości

Przerwanie leczenia	Interwencja	Roczne prawdopodobieństwo wystąpienia przerwania leczenia
Z powodu zapać	TAP _{ER} / OXY _{CR}	■

Posługując się danymi z Tabela 12 wyznaczono rozkład rocznych prawdopodobieństw wystąpienia przerwania leczenia z powodu zapać w trzech okresach czasowych: ■

■ W tabeli poniżej przedstawiono omawiany rozkład prawdopodobieństw.

Tabela 113.

Rozkład rocznych prawdopodobieństw wystąpienia przerwania leczenia (z powodu zapać) w trzech okresach czasowych horyzontu analizy (na podstawie Biondi 2010 [45]) – przewlekły ból nienowotworowy, analiza wrażliwości

Przerwanie leczenia	Interwencja	Rozkład rocznego prawdopodobieństwa wystąpienia przerwania leczenia			Suma	Źródło danych
		Cykl 1 [*]	Cykle 2-5 ^{**}	Cykle 6-13 ^{***}		
Z powodu zapać	TAP _{ER} /OXY _{CR}	79,64%	18,54%	1,82%	100,00%	[45]

Uwzględniając rozkład rocznych prawdopodobieństw przerwania leczenia z powodu zapać przedstawiony w Tabela 113 oraz wykorzystując przedstawioną wyżej formułę wyznaczono 4-tygodniowe prawdopodobieństwa przerwania leczenia z powodu zapać wykorzystane w omawianym parametrze analizy wrażliwości.

Tabela 114.

4-tygodniowe prawdopodobieństwa wystąpienia przerwania leczenia (z powodu zaparc) (Afilalo 2010 [47], Buynak 2010 [48]) – przewlekły ból nienowotworowy, analiza wrażliwości

Przerwanie leczenia	Interwencja	4-tygodniowe prawdopodobieństwo wystąpienia przerwania leczenia			Źródło danych
		Cykl 1	Cykle 2-5	Cykle 6-13	
Z powodu zaparc	TAP _{ER} / OXY _{CR}				[47, 48, 45, 50]

W poniższej tabeli przedstawiono wyznaczone na podstawie danych z badań Afilalo 2010 [47], Buynak 2010 [48] ryzyka względne wystąpienia przerwania leczenia z powodu nudności/wymiotów. Z uwagi na fakt, iż w publikacjach Afilalo 2010 [47] i Buynak 2010 [48]

Tabela 115.

Dane na temat częstości, ilorazu szans i ryzyka względnego wystąpienia przerwania leczenia z powodu nudności/wymiotów (Afilalo 2010 [47], Buynak 2010 [48])

Przerwanie leczenia	Badanie	Interwencja	N	n (%)	RR (95% CI)^&	Źródło danych	
Z powodu nudności/wymiotów	Afilalo 2010	TAP _{ER}	74#	18** (24,3)		[47, 48, 50]	
		OXY _{CR}	125#	78** (62,4)			
	Buynak 2010	TAP _{ER}	64#	13** (20,3)			
		OXY _{CR}	113#	60** (53,1)			

#liczba chorych, którzy doświadczyli nudności

**obliczono na podstawie dostępnych danych

^wartości zaokrąglone; w kalkulacjach uwzględniono wartości z dokładnością do 6 miejsc po przecinku

&

Wyznaczone ryzyko względne wystąpienia przerwania leczenia z powodu nudności i wymiotów wykazało

Do wyznaczenia prawdopodobieństw wystąpienia przerwania leczenia z powodu nudności/wymiotów w ramieniu tapentadolu ER zastosowano przedstawione wyżej ryzyka względne oraz wyznaczone prawdopodobieństwa z ramienia komparatora. Wyniki (odnoszące się do

horyzontu 15 tygodni zgodnego z horyzontem badań klinicznych *Afilalo 2010* [47], *Buynak 2010* [48] [redacted] zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 116.

15-tygodniowe prawdopodobieństwa wystąpienia przerwania leczenia z powodu nudności/wymiotów (*Afilalo 2010* [47], *Buynak 2010* [48] [redacted] – przewlekły ból nienowotworowy, analiza wrażliwości

Przerwanie leczenia	Interwencja	15-tygodniowe prawdopodobieństwo wystąpienia przerwania leczenia [^]
Z powodu nudności/wymiotów	TAP _{ER}	[redacted]
	OXY _{CR}	[redacted]

[^]wartości zaokrąglone; w kalkulacjach uwzględniono wartości niezaokrąglone

Z uwagi na fakt, iż rozkład prawdopodobieństw przerwania leczenia z powodu nudności/wymiotów w ramach rozważanego parametru analizy wrażliwości przyjęto jako zgodny z rozkładem wyznaczonym w analizie podstawowej (patrz Tabela 13), przedstawione w Tabeli 116 15-tygodniowe prawdopodobieństwa przerwania leczenia [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted] Wyniki zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 117.

Roczne prawdopodobieństwa wystąpienia przerwania leczenia z powodu nudności/wymiotów (*Afilalo 2010* [47] i *Buynak 2010* [48] i [redacted] – przewlekły ból nienowotworowy, analiza wrażliwości

Przerwanie leczenia	Interwencja	Roczne prawdopodobieństwo wystąpienia przerwania leczenia
Z powodu nudności/wymiotów	TAP _{ER}	[redacted]
	OXY _{CR}	[redacted]

Uwzględniając zastosowany w analizie podstawowej rozkład rocznych prawdopodobieństw przerwania leczenia z powodu nudności/wymiotów przedstawiony w Tabeli 13 oraz wykorzystując przedstawioną wyżej formułę wyznaczono 4-tygodniowe prawdopodobieństwa przerwania leczenia z powodu nudności/wymiotów wykorzystane w omawianym parametrze analizy wrażliwości.

Tabela 118.

4-tygodniowe prawdopodobieństwa wystąpienia przerwania leczenia (z powodu nudności/wymiotów) (*Afilalo 2010* [47], *Buynak 2010* [48] [redacted] – przewlekły ból nienowotworowy, analiza wrażliwości

Przerwanie leczenia	Interwencja	4-tygodniowe prawdopodobieństwo wystąpienia przerwania leczenia			Źródło danych
		Cykl 1	Cykle 2-5	Cykle 6-13	
Z powodu nudności/wymiotów	TAP _{ER}	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[47, 48, 45, 50]
	OXY _{CR}	[redacted]	[redacted]	[redacted]	

Prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu wyznaczone w oparciu o wyniki badania Afilalo 2010 [47]

W poniższej tabeli zaprezentowano wyznaczony na podstawie danych z badania Afilalo 2010 [47] iloraz szans wystąpienia zgonu.

Tabela 119.
Dane na temat częstości, ilorazu szans i ryzyka względnego wystąpienia zgonu (Afilalo 2010 [47])

	Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	Źródło danych
Zgon	Afilalo 2010	TAP _{ER}	344	0 (0,0)	0,13 (0,03; 6,78)	[47, 48]
		OXY _{CR}	342	1 (0,3)		

Wyznaczone ryzyko względne wystąpienia zgonu nie wykazało istotności statystycznej, co pozwala na wnioskowanie o porównywalnych częstościach wystąpienia zgonu w ramieniu tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu i oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu. W związku z powyższym w niniejszej analizie wyznaczono jednakowe, uśrednione dla obu ramion terapeutycznych, prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu przeprowadzając [REDACTED]

Wykorzystano przy tym łączne dane dla obu ramion w zakresie omawianego punktu końcowego.

W tabeli poniżej przedstawiono prawdopodobieństwa wystąpienia zgonu w 15-tygodniowym horyzoncie badania klinicznego Afilalo 2010 [47].

Tabela 120.
15-tygodniowe prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu (Afilalo 2010 [47]) – przewlekły ból nienowotworowy, analiza wrażliwości

	Interwencja	15-tygodniowe prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu (95% CI)^
Zgon	TAP _{ER} / OXY _{CR}	[REDACTED]

Następnie wyznaczono 4-tygodniowe (przypadające na cykl modelu) prawdopodobieństwo zgonu posługując się standardową formułą:

$$[REDACTED]$$

Dzienne dawkowanie porównywanych opcji terapeutycznych zgodne ze średnim dziennym dawkowaniem TAP_{ER} i OXY_{CR} wyznaczonym w populacji pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (safety population) zaczerpnięte z badania Wild 2010 [44]

Dzienne dawkowanie porównywanych opcji terapeutycznych zgodne ze średnim dziennym dawkowaniem TAP_{ER} i OXY_{CR} wyznaczonym w populacji pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym, którzy ukończyli badanie Wild 2010 [44]

Tabela 121.
Dawkowanie TAP_{ER} i OXY_{CR} w analizie wrażliwości - przewlekły ból nienowotworowy

Interwencja	Średnia TDD [mg]		Źródło
	Safety population	Pacjenci, którzy ukończyli badanie	
TAP _{ER}	326,7	380,5	[44]
OXY _{CR}	51,5	71,0	

Z uwagi na fakt, iż alternatywne TDD z badania *Wild 2010* [44] stanowiły wartości średnie z okresu obejmującego również fazę miareczkowania dawki, przyjęto je jako jednakowe dla każdego dnia 52-tygodniowego horyzontu analizy.

Biorąc pod uwagę przedstawione w Tabela 23 i Tabela 27 koszty jednostkowe porównywanych opcji terapeutycznych wyznaczono przedstawione poniżej koszty ich dziennej i 4-tygodniowej terapii przy uwzględnieniu alternatywnego dawkowania.

Tabela 122.
Koszty dziennej i 4-tygodniowej terapii z udziałem TAP_{ER} i OXY_{CR} uwzględnione w analizie wrażliwości w oparciu o alternatywne dawkowanie z Wild 2010 [44] – przewlekły ból nienowotworowy

Interwencja	Średni ważony koszt/ 1 mg [PLN]		Uwzględniona w analizie całkowita dzienna dawka [mg]	Koszt dziennej terapii [PLN]		Liczba dziennych dawek/ 4 tygodnie		Koszt 4-tygodniowej terapii [PLN]	
	Persp. NFZ	Persp. wspólna		Persp. NFZ	Persp. wspólna	Persp. NFZ	Persp. wspólna	Persp. NFZ	Persp. wspólna
TAP _{ER} bez RSS	█	█	326,7	█	█	█	█	█	█
TAP _{ER} z RSS	█	█		█	█	█	█	█	█
OXY _{CR}	0,1099	0,1255	51,5	5,66	6,46	█	█	█	█
Uśrednione dawkowanie – safety population									
TAPER bez RSS	█	█	380,5	█	█	█	█	█	█
TAP _{ER} z RSS	█	█		█	█	█	█	█	█
OXY _{CR}	0,1099	0,1255	71,0	7,81	8,91	█	█	█	█
Uśrednione dawkowanie – populacja pacjentów, którzy ukończyli badanie									

Przyjęcie odmiennego od założonego w analizie podstawowej dawkowania porównywanych interwencji pociąga za sobą konieczność ponownego skalkulowania dawek ekwianalgetycznych silnych opioidów uwzględnionych w ramach kolejnej linii leczenia oraz kosztów tego leczenia dla każdego z porównywanych ramion (TAP_{ER}, OXY_{CR}). W kalkulacjach zastosowano te same koszty jednostkowe silnych opioidów (za 1 mg substancji czynnej) oraz przeliczniki dawek ekwianalgetycznych, które wykorzystano w analizie podstawowej (patrz rozdział 4.2.3.2.5).

Tabela 123.
Dawki ekwianalgetyczne silnych opioidów w ramach kolejnej linii leczenia przewlekłego bólu nienowotworowego o dużym nasileniu - analiza wrażliwości (alternatywne dawkowanie TAP_{ER} i OXY_{CR} w oparciu o Wild 2010 [44])

Przerwywana terapia	Czas leczenia w ramach kolejnej linii	TDD [mg]	Dzienna dawka ekwianalgetyczna [mg]	
			Buprenorfina (system transdermalny, tabletki podjęzykowe)	Morfina (roztwór do wstrzykiwań)
TAP _{ER}	█	326,7	0,75	26,40
	█		1,13	39,60
	kontynuacja leczenia		1,13	39,60
Uśrednione dawkowanie – safety population				

Analiza ekonomiczna tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu (Palexia retard®) w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych

Przerwywana terapia	Czas leczenia w ramach kolejnej linii		TDD [mg]	Dzienna dawka ekwianalgetyczna [mg]	
				Buprenorfina (system transdermalny, tabletki podjęzykowe)	Morfina (roztwór do wstrzykiwań)
OXY _{CR}			51,5	0,59	20,60
				0,88	30,90
		kontynuacja leczenia		0,88	30,90
Uśrednione dawkowanie – populacja pacjentów, którzy ukończyli badanie					
TAP _{ER}			380,5	0,88	30,75
				1,32	46,12
		kontynuacja leczenia		1,32	46,12
OXY _{CR}			71	0,81	28,40
				1,22	42,60
		kontynuacja leczenia		1,22	42,60

Tabela 124.

Średni ważony dzienny koszt leczenia pacjenta z przewlekłym bólem nienowotworowym o dużym nasileniu w ramach kolejnej linii – analiza wrażliwości (alternatywne dawkowanie TAP_{ER} i OXY_{CR} w oparciu o Wild 2010 [44])

Substancja czynna (postać)	Czas leczenia w ramach kolejnej linii	Średni koszt/DD ekwianalgetyczna [PLN]			Udział leku/refundacja w leczeniu bólu nienowotworowego	Średni ważony dzienny koszt kolejnej linii leczenia/pacjent przerywający terapię [PLN]		
		TAP _{ER}		OXY _{CR}		TAP _{ER}		OXY _{CR}
		Persp. NFZ	Persp. wspólna	Persp. NFZ		Persp. wspólna	Persp. NFZ	Persp. wspólna
Uśrednione dawkowanie – safety population								
Buprenorfina (system transdermalny)		0,51	0,56	0,40	0,44			
		0,76	0,84	0,59	0,66			
	kontynuacja leczenia	0,76	0,84	0,59	0,66	97,02%		
Buprenorfina (tabletki podjęzykowe)		1,46	2,23	1,22	1,74			
		2,19	3,35	1,83	2,61			
	kontynuacja leczenia	2,19	3,35	1,83	2,61	1,09%		
Morfina (roztwór do wstrzykiwań)		1,71	2,30	1,34	1,80			
		2,57	3,46	2,00	2,70			
						1,89%		

Analiza ekonomiczna tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu (Palexia retard®) w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanywany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych

Substancja czynna (postać)	Czas leczenia w ramach kolejnej linii	Średni koszt/DD ekwianalgetyczna [PLN]			Udział refundacja w leczeniu bólu nienowotworowego	Średni ważony dzienny koszt kolejnej linii leczenia/pacjent przerywający terapię [PLN]				
		TAP _{ER}		OXY _{CR}		TAP _{ER}		OXY _{CR}		
		Persp. NFZ	Persp. wspólna	Persp. NFZ		Persp. wspólna	Persp. NFZ	Persp. wspólna		
	kontynuacja leczenia	2,57	3,46	2,00	2,70					
Uśrednione dawkowanie – populacja pacjentów, którzy ukończyli badanie										
Buprenorfina (system transdermalny)	kontynuacja leczenia	0,59	0,66	0,55	0,61	97,02%	0,63	0,58		
	kontynuacja leczenia	0,89	0,98	0,82	0,91				0,71	0,66
	kontynuacja leczenia	0,89	0,98	0,82	0,91				1,07	0,99
Buprenorfina (tabletki podjęzykowe)	kontynuacja leczenia	1,46	2,60	1,68	2,40	1,09%	0,94	0,87		
	kontynuacja leczenia	2,19	3,90	2,52	3,60				kontynuacja leczenia: 1,07	kontynuacja leczenia: 0,99
	kontynuacja leczenia	2,19	3,90	2,52	3,60				kontynuacja leczenia: 1,07	kontynuacja leczenia: 0,99
Morfina (roztwór do wstrzykiwań)	kontynuacja leczenia	1,99	2,68	1,84	2,48	1,89%	0,94	0,87		
	kontynuacja leczenia	2,99	4,03	2,76	3,72				kontynuacja leczenia: 1,07	kontynuacja leczenia: 0,99
	kontynuacja leczenia	2,99	4,03	2,76	3,72				kontynuacja leczenia: 1,07	kontynuacja leczenia: 0,99

Tabela 125. Koszt 4-tygodniowego leczenia pacjenta z przewlekłym bólem nienowotworowym o dużym nasileniu w ramach kolejnej linii - analiza wrażliwości (alternatywne dawkowanie TAP_{ER} i OXY_{CR} w oparciu o Wild 2010 [44])

Terapia przerwana przez pacjenta	Czas leczenia w ramach kolejnej linii	Średni ważony dzienny koszt kolejnej linii leczenia/pacjent przerywający terapię [PLN]		Liczba dziennych dawek/4 tygodnie	Koszt 4-tygodniowego leczenia/pacjent [PLN]	
		Persp. NFZ	Persp. wspólna		Persp. NFZ	Persp. wspólna
		Uśrednione dawkowanie – safety population				
TAP _{ER}	kontynuacja leczenia	0,54	0,61	28	21,62	24,56
	kontynuacja leczenia	0,81	0,92	28	22,70	25,78
	kontynuacja leczenia	0,81	0,92	28	16,90	19,16
OXY _{CR}	kontynuacja leczenia	0,42	0,48	28	17,75	20,12
	kontynuacja leczenia	0,63	0,72	28		
	kontynuacja leczenia	0,63	0,72	28		

Minimalny/maksymalny odsetek pacjentów korzystających ze świadczeń w poradni leczenia bólu w ramach leczenia zaburzeń żołądkowo-jelitowych przyjęty w oparciu o wyniki badania ankietowego [41]

Tabela 127.
Koszty dodatkowych porad w leczeniu zaburzeń żołądkowo-jelitowych - analiza wrażliwości (zmiana odsetka korzystających z poradni leczenia bólu), przewlekły ból nienowotworowy

Rodzaj zdarzenia niepożądanego	Nazwa świadczenia	Koszt jednostkowy świadczenia [PLN]	Odsetek pacjentów korzystających ze świadczeń	Liczba porad/4 tygodnie	Średni koszt leczenia/pacjent
Minimalny odsetek pacjentów korzystających ze świadczeń w poradni leczenia bólu					
Zaparcia	świadczenia w zakresie leczenia bólu	30,70	█	█	15,35
	świadczenia lekarza poz	14,77*	█	█	
Nudności/wymioty	świadczenia w zakresie leczenia bólu	30,70	█	█	2,30
	świadczenia lekarza poz	14,77*	█	█	
Maksymalny odsetek pacjentów korzystających ze świadczeń w poradni leczenia bólu					
Zaparcia	świadczenia w zakresie leczenia bólu	30,70	█	█	76,74
	świadczenia lekarza poz	14,77*	█	█	
Nudności/wymioty	świadczenia w zakresie leczenia bólu	30,70	█	█	46,04
	świadczenia lekarza poz	14,77*	█	█	

*koszt świadczeń lekarza poz/4 tygodnie, niezależny od liczby odbytych porad, wliczony w koszt opieki nad pacjentem z bólem (patrz rozdział 4.2.3.2.6)

Tabela 128.
Koszty związane z leczeniem zaburzeń żołądkowo-jelitowych - analiza wrażliwości (zmiana odsetka korzystających z poradni leczenia bólu), przewlekły ból nienowotworowy

Kategoria kosztów	Składowa kosztów	Koszt /pacjent/ 4 tygodnie [PLN]		Sumaryczny koszt /pacjent/ 4 tygodnie [PLN]	
		Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Minimalny odsetek pacjentów korzystających ze świadczeń w poradni leczenia bólu					
Leczenie zaparc	leki	0,00	69,68	15,35	85,03
	świadczenia/porady	15,35	15,35		
Leczenie nudności i wymiotów	leki	0,00	14,76	2,30	17,06
	świadczenia/porady	2,30	2,30		
Maksymalny odsetek pacjentów korzystających ze świadczeń w poradni leczenia bólu					
Leczenie zaparc	leki	0,00	69,68	76,74	146,42
	świadczenia/porady	76,74	76,74		
Leczenie nudności i wymiotów	leki	0,00	14,76	46,04	60,80
	świadczenia/porady	46,04	46,04		

Minimalna/maksymalna liczba porad w poradni leczenia bólu w ramach leczenia zaburzeń żołądkowo-jelitowych przyjęta w oparciu o wyniki badania ankietowego [41]

Tabela 129.

Koszty dodatkowych porad w leczeniu zaburzeń żołądkowo-jelitowych - analiza wrażliwości (zmiana liczby porad w poradni leczenia bólu), przewlekły ból nienowotworowy

Rodzaj zdarzenia niepożądanego	Nazwa świadczenia	Koszt jednostkowy świadczenia [PLN]	Odsetek pacjentów korzystających ze świadczeń	Liczba porad/ 4 tygodnie	Średni koszt leczenia/ pacjent
Minimalna liczba porad w poradni leczenia bólu					
Zaparcia	świadczenia w zakresie leczenia bólu	30,70	■	■	47,58
	świadczenia lekarza poz	14,77*	■	■	
Nudności/ wymioty	świadczenia w zakresie leczenia bólu	30,70	■	■	11,70
	świadczenia lekarza poz	14,77*	■	■	
Maksymalna liczba porad w poradni leczenia bólu					
Zaparcia	świadczenia w zakresie leczenia bólu	30,70	■	■	83,26
	świadczenia lekarza poz	14,77*	■	■	
Nudności/ wymioty	świadczenia w zakresie leczenia bólu	30,70	■	■	70,21
	świadczenia lekarza poz	14,77*	■	■	

*koszt świadczeń lekarza poz/4 tygodnie, niezależny od liczby odbytych porad, wliczony w koszt opieki nad pacjentem z bólem (patrz rozdział 4.2.3.2.6)

Tabela 130.

Koszty związane z leczeniem zaburzeń żołądkowo-jelitowych - analiza wrażliwości (zmiana liczby porad w poradni leczenia bólu), przewlekły ból nienowotworowy

Kategoria kosztów	Składowa kosztów	Koszt /pacjent/ 4 tygodnie [PLN]		Sumaryczny koszt /pacjent/ 4 tygodnie [PLN]	
		Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Minimalna liczba porad w poradni leczenia bólu					
Leczenie zaparc	leki	0,00	69,68	47,58	117,26
	świadczenia/ porady	47,58	47,58		
Leczenie nudności i wymiotów	leki	0,00	14,76	11,70	26,46
	świadczenia/ porady	11,70	11,70		
Maksymalna liczba porad w poradni leczenia bólu					
Leczenie zaparc	leki	0,00	69,68	83,26	152,94
	świadczenia/ porady	83,26	83,26		
Leczenie nudności i wymiotów	leki	0,00	14,76	70,21	84,97
	świadczenia/ porady	70,21	70,21		

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



[REDACTED]

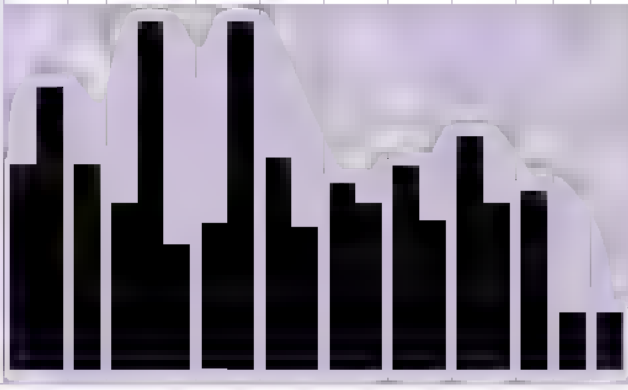
[REDACTED]

[REDACTED]

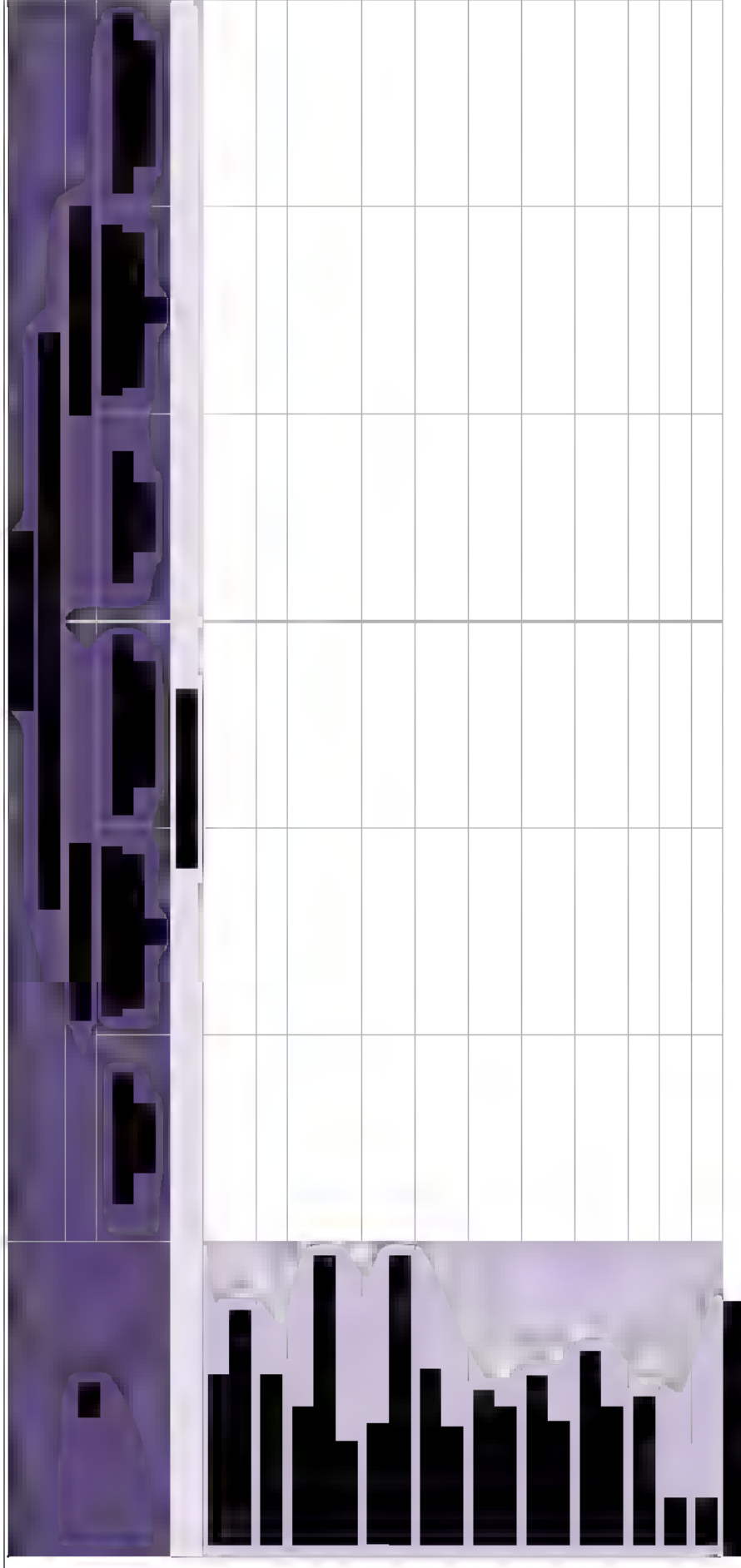
[REDACTED]

[REDACTED]

Analiza ekonomiczna tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu (Palexia retard®) w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opłoidowych leków przeciwbólowych

Analiza ekonomiczna tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu (Palaxia retard®) w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych

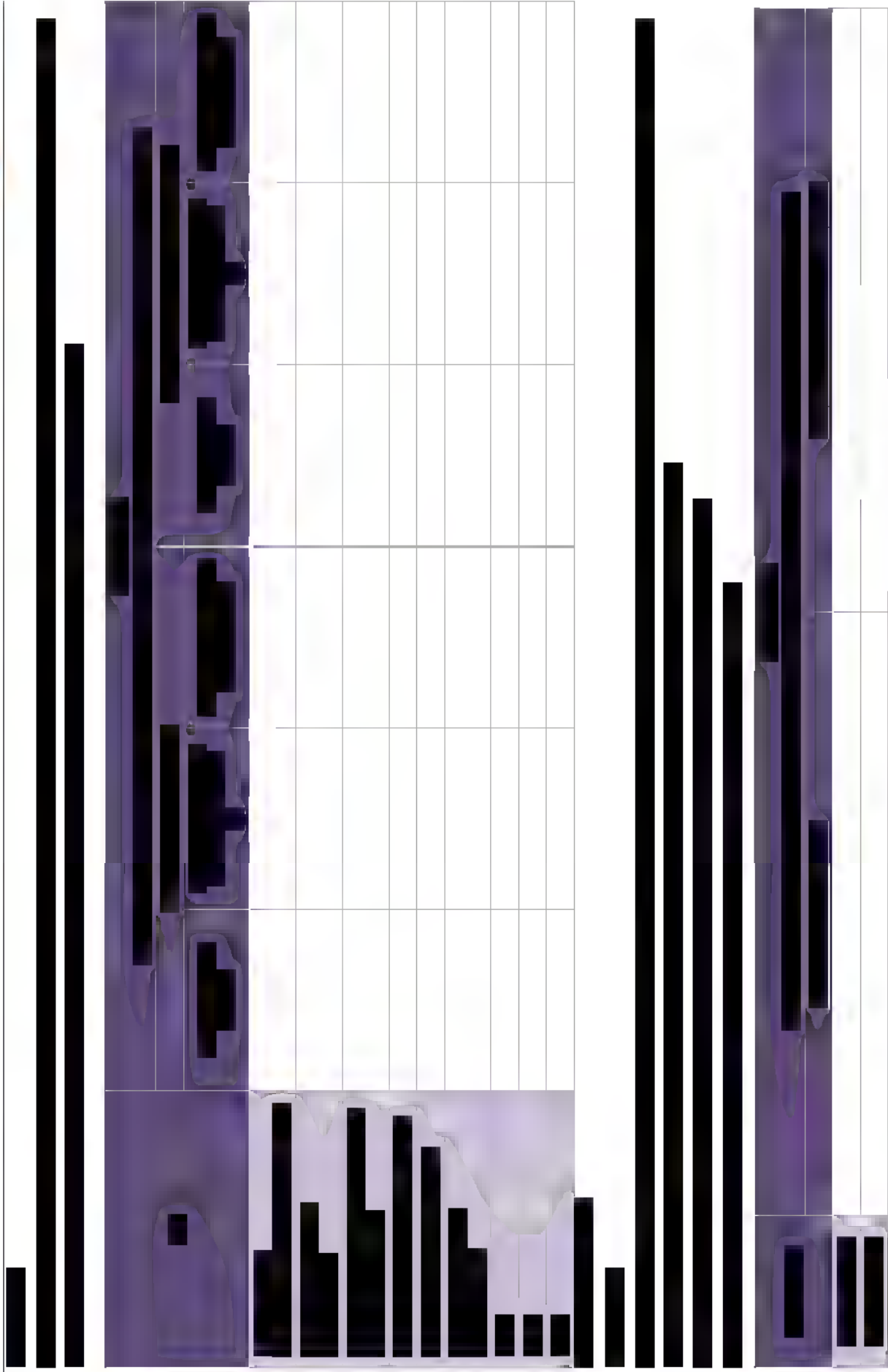


[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]



Analiza ekonomiczna tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu (Palaxia retard®) w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych



[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6. SPIS TABEL

Tabela 1. Wybrane komparatory (technologie opcjonalne) z uzasadnieniem	15
Tabela 2. Dane na temat częstości i ryzyka względnego wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych (<i>Imanaka 2013 [43]</i>)	31
Tabela 3. Prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych zastosowane w analizie ekonomicznej – przewlekły ból nowotworowy	31
Tabela 4. Dane na temat częstości i ryzyka względnego wystąpienia przerwania leczenia (<i>Imanaka 2013 [43]</i>)	32
Tabela 5. Prawdopodobieństwo wystąpienia przerwania leczenia (ogółem) zastosowane w analizie ekonomicznej – przewlekły ból nowotworowy	32
Tabela 6. Dane na temat częstości i ryzyka względnego wystąpienia zgonu (<i>Imanaka 2013 [43]</i>)	32
Tabela 7. Prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu zastosowane w analizie ekonomicznej – przewlekły ból nowotworowy	33
Tabela 8. Dane na temat częstości, ilorazu szans i ryzyka względnego wystąpienia zapać, nudności, wymiotów (<i>Wild 2010 [44]</i>)	35
.....	
.....	39
Tabela 10. Dane na temat częstości, ilorazu szans i ryzyka względnego wystąpienia przerwania leczenia z powodu zapać oraz nudności/wymiotów (<i>Wild 2010 [44]</i>)	40
Tabela 11. Roczne prawdopodobieństwa wystąpienia przerwania leczenia (z powodu zapać, z powodu nudności/wymiotów) (<i>Wild 2010 [44]</i>) – przewlekły ból nienowotworowy	41
.....	
.....	41
.....	
.....	42
.....	
.....	42
.....	
.....	43
Tabela 16. Dane na temat częstości, ilorazu szans i ryzyka względnego wystąpienia przerwania leczenia z powodu innych zdarzeń niepożądanych i innych przyczyn (<i>Wild 2010 [44]</i>)	43
Tabela 17. Roczne prawdopodobieństwa wystąpienia przerwania leczenia (z powodu innych zdarzeń niepożądanych, z innych przyczyn) (<i>Wild 2010 [44]</i>) – przewlekły ból nienowotworowy	44
Tabela 18. Prawdopodobieństwa wystąpienia przerwania leczenia (z powodu innych zdarzeń niepożądanych, z innych przyczyn) zastosowane w analizie ekonomicznej – przewlekły ból nienowotworowy	44
Tabela 19. Wnioskowane warunki objęcia refundacją preparatu <i>Palexia retard®</i>	49

Tabela 20. Wyznaczenie cen detalicznych brutto, limitów finansowania, dopłat pacjenta oraz kwot refundacji za wnioskowane opakowania jednostkowe produktu leczniczego Palexia retard®	52
Tabela 21. Koszt 1 mg tapentadolu ER dla poszczególnych opakowań preparatu Palexia retard®	55
Tabela 22. Udziały poszczególnych opakowań preparatu Palexia retard®	55
Tabela 23. Średni ważony koszt 1 mg tapentadolu ER	56
Tabela 24. Dawkowanie tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu (przewlekły ból nienowotworowy)	57
Tabela 25. Koszt dziennej i 4-tygodniowej terapii z udziałem tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu uwzględniony w analizie podstawowej	58
Tabela 26. Dawkowanie oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu (przewlekły ból nienowotworowy)	60
Tabela 27. Koszt dziennej oraz 4-tygodniowej terapii z udziałem oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu uwzględniony w analizie podstawowej	61
Tabela 28. Średni ważony koszt 1 mg rozważanych silnych opioidów stosowanych w ramach kolejnej linii leczenia przewlekłego bólu nowotworowego i nienowotworowego o dużym nasileniu	63
Tabela 29. Zastosowane w kalkulacjach współczynniki dawek równoważnych silnych opioidów	63
Tabela 30. Dawki ekwianalgetyczne silnych opioidów w ramach kolejnej linii leczenia przewlekłego bólu nowotworowego o dużym nasileniu	64
Tabela 31. Dawki ekwianalgetyczne silnych opioidów w ramach kolejnej linii leczenia przewlekłego bólu nienowotworowego o dużym nasileniu	65
Tabela 32. Średni ważony dzienny koszt leczenia pacjenta z przewlekłym bólem nowotworowym o dużym nasileniu w ramach kolejnej linii	67
Tabela 33. Średni ważony dzienny koszt leczenia pacjenta z przewlekłym bólem nienowotworowym o dużym nasileniu w ramach kolejnej linii	67
Tabela 34. Koszt 4-tygodniowego leczenia pacjenta z przewlekłym bólem nowotworowym o dużym nasileniu w ramach kolejnej linii	68
Tabela 35. Koszt 4-tygodniowego leczenia pacjenta z przewlekłym bólem nienowotworowym o dużym nasileniu w ramach kolejnej linii	69
Tabela 36. Koszty jednostkowe leczenia hospicyjnego	70
Tabela 37. Koszty jednostkowe świadczeń ambulatoryjnych – przewlekły ból nowotworowy	72
Tabela 38. Koszty świadczeń lekarza poz – przewlekły ból nowotworowy	73
Tabela 39. Koszt opieki nad pacjentem z przewlekłym bólem nowotworowym	73
Tabela 40. Koszty jednostkowe świadczeń ambulatoryjnych – przewlekły ból nienowotworowy	75
Tabela 41. Koszty świadczeń lekarza poz – przewlekły ból nienowotworowy	76
Tabela 42. Koszt opieki nad pacjentem z przewlekłym bólem nienowotworowym	76
Tabela 43. Koszt profilaktyki wystąpienia zaparć	77
Tabela 44. Koszt profilaktyki wystąpienia nudności/wymiotów	78
Tabela 45. Koszt leków stosowanych po wystąpieniu zaparć	79
Tabela 46. Koszt leków stosowanych po wystąpieniu nudności i wymiotów	79
Tabela 47. Koszt jednostkowy – poradnia medycyny paliatywnej	80
Tabela 48. Koszty dodatkowych porad – leczenie zaburzeń żołądkowo-jelitowych	81

Tabela 49. Koszty związane z profilaktyką i leczeniem zaburzeń żołądkowo-jelitowych	82
Tabela 50. Średni ważony koszt leczenia zaburzeń żołądkowo-jelitowych - przewlekły ból nowotworowy	83
Tabela 51. Wartości użyteczności zaczerpnięte z badania <i>Penning-van Best 2010</i> [62]	86
Tabela 52. Wartości obniżenia użyteczności z powodu zapań uwzględnione w analizie podstawowej	86
Tabela 53. Kalkulacje średniej ważonej wartości obniżenia użyteczności z powodu wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych ogółem zastosowanej w analizie podstawowej w populacji pacjentów z przewlekłym bólem nowotworowym o dużym nasileniu	87
Tabela 54. Kalkulacje średniej ważonej wartości użyteczności pacjenta, który przerwał terapię z udziałem TAP_{ER} lub OXY_{CR} i kontynuuje leczenie przewlekłego bólu w ramach następnej linii	88
Tabela 55 Zestawienie wartości parametrów dotyczących efektów i użyteczności wykorzystanych w modelu skonstruowanym w odniesieniu do przewlekłego bólu nowotworowego.....	88
Tabela 56. Zestawienie wartości parametrów kosztowych wykorzystanych w modelu skonstruowanym w odniesieniu do przewlekłego bólu nowotworowego	89
Tabela 57 Zestawienie wartości parametrów dotyczących efektów i użyteczności wykorzystanych w modelu skonstruowanym w odniesieniu do przewlekłego bólu nienowotworowego	89
Tabela 58. Zestawienie wartości parametrów kosztowych wykorzystanych w modelu skonstruowanym w odniesieniu do przewlekłego bólu nienowotworowego	90
Tabela 59. Wyniki analizy koszty-konsekwencje – tapentadol ER vs. oksykodon CR w leczeniu przewlekłego bólu nowotworowego o dużym nasileniu	92
Tabela 60. Wyniki analizy koszty-konsekwencje – tapentadol ER vs. oksykodon CR w leczeniu przewlekłego bólu nienowotworowego o dużym nasileniu	94
Tabela 61. Wyniki analizy koszty-użyteczność i analizy progowej: tapentadol ER vs. oksykodon CR w leczeniu przewlekłego bólu nowotworowego o dużym nasileniu (bez uwzględnienia RSS).....	96
Tabela 62. Wyniki analizy koszty-użyteczność i analizy progowej: tapentadol ER vs. oksykodon CR w leczeniu przewlekłego bólu nowotworowego o dużym nasileniu (z uwzględnieniem RSS)	97
Tabela 63. Parametry wykorzystane w analizie wrażliwości wraz z uzasadnieniem ich wyboru – tapentadol ER vs. oksykodon CR w leczeniu przewlekłego bólu nowotworowego o dużym nasileniu	100
Tabela 64. Wyniki prostej analizy wrażliwości oraz analizy progowej: tapentadol ER vs. oksykodon CR w leczeniu przewlekłego bólu nowotworowego o dużym nasileniu – perspektywa NFZ, bez uwzględnienia RSS	105
Tabela 65. Wyniki prostej analizy wrażliwości oraz analizy progowej: tapentadol ER vs. oksykodon CR w leczeniu przewlekłego bólu nowotworowego o dużym nasileniu – perspektywa wspólna, bez uwzględnienia RSS	108
Tabela 66. Wyniki prostej analizy wrażliwości oraz analizy progowej: tapentadol ER vs. oksykodon CR w leczeniu przewlekłego bólu nowotworowego o dużym nasileniu – perspektywa NFZ, z uwzględnieniem RSS.....	113
Tabela 67. Wyniki prostej analizy wrażliwości oraz analizy progowej: tapentadol ER vs. oksykodon CR w leczeniu przewlekłego bólu nowotworowego o dużym nasileniu – perspektywa wspólna, z uwzględnieniem RSS.....	116

Tabela 68. Wyniki analizy koszty-użyteczność i analizy progowej: tapentadol ER vs. oksykodon CR w leczeniu przewlekłego bólu nienowotworowego o dużym nasileniu (bez uwzględnienia RSS)	122
Tabela 69. Wyniki analizy koszty-użyteczność i analizy progowej: tapentadol ER vs. oksykodon CR w leczeniu przewlekłego bólu nienowotworowego o dużym nasileniu (z uwzględnieniem RSS)	123
Tabela 70. Parametry wykorzystane w analizie wrażliwości wraz z uzasadnieniem ich wyboru – tapentadol ER vs. oksykodon CR w leczeniu przewlekłego bólu nienowotworowego o dużym nasileniu.....	126
Tabela 71. Wyniki prostej analizy wrażliwości oraz analizy progowej: tapentadol ER vs. oksykodon CR w leczeniu przewlekłego bólu nienowotworowego o dużym nasileniu – perspektywa NFZ, bez uwzględnienia RSS	136
Tabela 72. Wyniki prostej analizy wrażliwości oraz analizy progowej: tapentadol ER vs. oksykodon CR w leczeniu przewlekłego bólu nienowotworowego o dużym nasileniu – perspektywa wspólna, bez uwzględnienia RSS	140
Tabela 73. Wyniki prostej analizy wrażliwości oraz analizy progowej: tapentadol ER vs. oksykodon CR w leczeniu przewlekłego bólu nienowotworowego o dużym nasileniu – perspektywa NFZ, z uwzględnieniem RSS.....	147
Tabela 74. Wyniki prostej analizy wrażliwości oraz analizy progowej: tapentadol ER vs. oksykodon CR w leczeniu przewlekłego bólu nienowotworowego o dużym nasileniu – perspektywa wspólna, z uwzględnieniem RSS.....	151
Tabela 75. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>Medline</i> przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 24.07.2014 r.).....	164
Tabela 76. Wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane (wyszukiwanie zakończone 24.07.2014 r.)	165
Tabela 77. Wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Embase (wyszukiwanie zakończone 24.07.2014 r.)	165
Tabela 78. Wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 24.07.2014 r.)	166
Tabela 79. Analizy ekonomiczne włączone do przeglądu	168
Tabela 80. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie <i>Medline</i> przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 28.07.2014 r.)	175
Tabela 81. Wyniki wyszukiwania użyteczności w bazie Cochrane (wyszukiwanie zakończone 28.07.2014 r.)	176
Tabela 82. Wyniki wyszukiwania użyteczności w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 28.07.2014 r.)	176
Tabela 83. Wyniki wyszukiwania użyteczności w bazie CEA Registry (wyszukiwanie zakończone 28.07.2014 r.)	177
.....	179
.....	180
Tabela 86. Dawkowanie TAP_{ER} i OXY_{CR} w analizie podstawowej i wrażliwości – przewlekły ból nowotworowy.....	181
Tabela 87. Dawki ekwianalgetyczne silnych opioidów w ramach kolejnej linii leczenia przewlekłego bólu nowotworowego o dużym nasileniu – analiza wrażliwości.....	182

Tabela 88. Średni ważony dzienny koszt leczenia pacjenta z przewlekłym bólem nowotworowym o dużym nasileniu w ramach kolejnej linii – analiza wrażliwości.....	182
Tabela 89. Koszt 4-tygodniowego leczenia pacjenta z przewlekłym bólem nowotworowym o dużym nasileniu w ramach kolejnej linii	183
Tabela 90. Odsetek pacjentów korzystających ze świadczeń w hospicjum stacjonarnym wykorzystany w analizie podstawowej i wrażliwości - przewlekły ból nowotworowy.....	184
Tabela 91. Koszt dziennej i 4-tygodniowej terapii z udziałem porównywanych opcji uwzględniony w analizie wrażliwości – przewlekły ból nowotworowy	185
Tabela 92. Koszt 4-tygodniowego leczenia pacjenta z przewlekłym bólem nowotworowym o dużym nasileniu w ramach kolejnej linii – analiza wrażliwości	185
Tabela 93. Koszt opieki nad pacjentem z przewlekłym bólem nowotworowym – analiza wrażliwości	186
Tabela 94. Koszt profilaktyki wystąpienia zaparć oraz nudności/wymiotów uwzględniony w analizie wrażliwości– przewlekły ból nowotworowy.....	187
Tabela 95. Koszt leków stosowanych po wystąpieniu zaparć oraz po wystąpieniu nudności/wymiotów uwzględniony w analizie wrażliwości – przewlekły ból nowotworowy	187
Tabela 96. Koszty dodatkowych porad – leczenie zaburzeń żołądkowo-jelitowych w populacji chorych z przewlekłym bólem nowotworowym – analiza wrażliwości	188
Tabela 97. Średni ważony koszt leczenia zaburzeń żołądkowo-jelitowych uwzględniony w analizie wrażliwości - przewlekły ból nowotworowy.....	189
Tabela 98. Koszty dodatkowych porad – leczenie zaburzeń żołądkowo-jelitowych w populacji chorych z przewlekłym bólem nowotworowym – analiza wrażliwości	190
Tabela 99. Średni ważony koszt leczenia zaburzeń żołądkowo-jelitowych uwzględniony w analizie wrażliwości - przewlekły ból nowotworowy.....	190
Tabela 100. Koszty dodatkowych porad – leczenie zaburzeń żołądkowo-jelitowych w populacji chorych z przewlekłym bólem nowotworowym – analiza wrażliwości	191
Tabela 101. Średni ważony koszt leczenia zaburzeń żołądkowo-jelitowych uwzględniony w analizie wrażliwości - przewlekły ból nowotworowy.....	191
Tabela 102. Średnie ważone całkowite dzienne dawki TAP_{ER} i OXY_{CR} wyznaczone w oparciu o badania Afilalo 2010 [47], Buynak 2010 [48] [REDACTED] – analiza wrażliwości.....	192
Tabela 103. Koszty dziennej i 4-tygodniowej terapii z udziałem TAP_{ER} i OXY_{CR} uwzględnione w analizie wrażliwości w oparciu o dawkowanie z Afilalo 2010 [47], Buynak 2010 [48] [REDACTED] – przewlekły ból nienowotworowy.....	193
Tabela 104. Dawki ekwianalgetyczne silnych opioidów w ramach kolejnej linii leczenia przewlekłego bólu nienowotworowego o dużym nasileniu - analiza wrażliwości (dawkowanie TAP_{ER} i OXY_{CR} w oparciu o Afilalo 2010 [47], Buynak 2010 [48] [REDACTED].....	193
Tabela 105. Średni ważony dzienny koszt leczenia pacjenta z przewlekłym bólem nienowotworowym o dużym nasileniu w ramach kolejnej linii – analiza wrażliwości (dawkowanie TAP_{ER} i OXY_{CR} w oparciu o Afilalo 2010 [47], Buynak 2010 [48]) [REDACTED].....	194
Tabela 106. Koszt 4-tygodniowego leczenia pacjenta z przewlekłym bólem nienowotworowym o dużym nasileniu w ramach kolejnej linii - analiza wrażliwości (dawkowanie TAP_{ER} i OXY_{CR} w oparciu o Afilalo 2010 [47], Buynak 2010 [48] [REDACTED].....	194

Tabela 107. Dane na temat częstości, ilorazu szans i ryzyka względnego wystąpienia zapań, nudności, wymiotów (Afilalo 2010 [47], Buynak 2010 [48] [REDACTED])	195
Tabela 108. 15-tygodniowe prawdopodobieństwa wystąpienia zapań, nudności/wymiotów (Afilalo 2010 [47], Buynak 2010 [48] [REDACTED]) – przewlekły ból nienowotworowy, analiza wrażliwości	196
Tabela 109. Rozkład prawdopodobieństw wystąpienia zapań, nudności/wymiotów i przypadające na poszczególne cykle modelu prawdopodobieństwa wystąpienia tych zdarzeń (Afilalo 2010 [47], Buynak 2010 [48] [REDACTED]) – przewlekły ból nienowotworowy, analiza wrażliwości	196
Tabela 110. Dane na temat częstości, ilorazu szans i ryzyka względnego wystąpienia przerwania leczenia z powodu zapań (Afilalo 2010 [47], Buynak 2010 [48] [REDACTED])	197
Tabela 111. 15-tygodniowe prawdopodobieństwo wystąpienia przerwania leczenia z powodu zapań (Afilalo 2010 [47], Buynak 2010 [48] [REDACTED]) – przewlekły ból nienowotworowy, analiza wrażliwości	198
Tabela 112. Roczne prawdopodobieństwa wystąpienia przerwania leczenia z powodu zapań (Afilalo 2010 [47], Buynak 2010 [48] [REDACTED]) – przewlekły ból nienowotworowy, analiza wrażliwości	198
Tabela 113. Rozkład rocznych prawdopodobieństw wystąpienia przerwania leczenia (z powodu zapań) w trzech okresach czasowych horyzontu analizy (na podstawie Biondi 2010 [45]) – przewlekły ból nienowotworowy, analiza wrażliwości	198
Tabela 114. 4-tygodniowe prawdopodobieństwa wystąpienia przerwania leczenia (z powodu zapań) (Afilalo 2010 [47], Buynak 2010 [48] [REDACTED]) – przewlekły ból nienowotworowy, analiza wrażliwości	199
Tabela 115. Dane na temat częstości, ilorazu szans i ryzyka względnego wystąpienia przerwania leczenia z powodu nudności/wymiotów (Afilalo 2010 [47], Buynak 2010 [48] [REDACTED])	199
Tabela 116. 15-tygodniowe prawdopodobieństwa wystąpienia przerwania leczenia z powodu nudności/wymiotów (Afilalo 2010 [47], Buynak 2010 [48] [REDACTED]) – przewlekły ból nienowotworowy, analiza wrażliwości	200
Tabela 117. Roczne prawdopodobieństwa wystąpienia przerwania leczenia z powodu nudności/wymiotów (Afilalo 2010 [47] i Buynak 2010 [48] i [REDACTED]) – przewlekły ból nienowotworowy, analiza wrażliwości	200
Tabela 118. 4-tygodniowe prawdopodobieństwa wystąpienia przerwania leczenia (z powodu nudności/wymiotów) (Afilalo 2010 [47], Buynak 2010 [48] [REDACTED]) – przewlekły ból nienowotworowy, analiza wrażliwości	200
Tabela 119. Dane na temat częstości, ilorazu szans i ryzyka względnego wystąpienia zgonu (Afilalo 2010 [47])	201
Tabela 120. 15-tygodniowe prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu (Afilalo 2010 [47]) – przewlekły ból nienowotworowy, analiza wrażliwości	201
Tabela 121. Dawkowanie TAP_{ER} i OXY_{CR} w analizie wrażliwości - przewlekły ból nienowotworowy	202
Tabela 122. Koszty dziennej i 4-tygodniowej terapii z udziałem TAP_{ER} i OXY_{CR} uwzględnione w analizie wrażliwości w oparciu o alternatywne dawkowanie z Wild 2010 [44] – przewlekły ból nienowotworowy	203

Tabela 123. Dawki ekwianalgetyczne silnych opioidów w ramach kolejnej linii leczenia przewlekłego bólu nienowotworowego o dużym nasileniu - analiza wrażliwości (alternatywne dawkowanie TAP_{ER} i OXY_{CR} w oparciu o <i>Wild 2010</i> [44]).....	203
Tabela 124. Średni ważony dzienny koszt leczenia pacjenta z przewlekłym bólem nienowotworowym o dużym nasileniu w ramach kolejnej linii – analiza wrażliwości (alternatywne dawkowanie TAP_{ER} i OXY_{CR} w oparciu o <i>Wild 2010</i> [44])	204
Tabela 125. Koszt 4-tygodniowego leczenia pacjenta z przewlekłym bólem nienowotworowym o dużym nasileniu w ramach kolejnej linii - analiza wrażliwości (alternatywne dawkowanie TAP_{ER} i OXY_{CR} w oparciu o <i>Wild 2010</i> [44])	205
Tabela 126. Koszty miareczkowania dawki tapentadolu przy udziale preparatu Palexia uwzględniony w analizie wrażliwości – przewlekły ból nienowotworowy.....	206
Tabela 127. Koszty dodatkowych porad w leczeniu zaburzeń żołądkowo-jelitowych - analiza wrażliwości (zmiana odsetka korzystających z poradni leczenia bólu), przewlekły ból nienowotworowy	207
Tabela 128. Koszty związane z leczeniem zaburzeń żołądkowo-jelitowych – analiza wrażliwości (zmiana odsetka korzystających z poradni leczenia bólu), przewlekły ból nienowotworowy	207
Tabela 129. Koszty dodatkowych porad w leczeniu zaburzeń żołądkowo-jelitowych - analiza wrażliwości (zmiana liczby porad w poradni leczenia bólu), przewlekły ból nienowotworowy	208
Tabela 130. Koszty związane z leczeniem zaburzeń żołądkowo-jelitowych – analiza wrażliwości (zmiana liczby porad w poradni leczenia bólu), przewlekły ból nienowotworowy	208

7. SPIS WYKRESÓW

.....	36
.....	37
.....	37
.....	38
Wykres 5 Struktura kosztów w analizowanej populacji dorosłych pacjentów z przewlekłym bólem nowotworowym o dużym nasileniu, który może być opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - tapentadol ER vs. oksykodon CR.....	93
Wykres 6 Struktura kosztów w analizowanej populacji dorosłych pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym o dużym nasileniu, który może być opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych - tapentadol ER vs. oksykodon CR.....	95
Wykres 7 Wyniki prostej analizy wrażliwości: tapentadol ER vs. oksykodon CR w leczeniu przewlekłego bólu nowotworowego o dużym nasileniu – perspektywa NFZ, bez uwzględnienia RSS	112
Wykres 8 Wyniki prostej analizy wrażliwości: tapentadol ER vs. oksykodon CR w leczeniu przewlekłego bólu nowotworowego o dużym nasileniu – perspektywa wspólna, bez uwzględnienia RSS	112
Wykres 9 Wyniki prostej analizy wrażliwości: tapentadol ER vs. oksykodon CR w leczeniu przewlekłego bólu nowotworowego o dużym nasileniu – perspektywa NFZ, z uwzględnieniem RSS.....	120
Wykres 10 Wyniki prostej analizy wrażliwości: tapentadol ER vs. oksykodon CR w leczeniu przewlekłego bólu nowotworowego o dużym nasileniu – perspektywa wspólna, z uwzględnieniem RSS.....	120
Wykres 11 Wyniki prostej analizy wrażliwości: tapentadol ER vs. oksykodon CR w leczeniu: przewlekłego bólu nienowotworowego o dużym nasileniu – perspektywa NFZ, bez uwzględnienia RSS	145
Wykres 12 Wyniki prostej analizy wrażliwości: tapentadol ER vs. oksykodon CR w leczeniu przewlekłego bólu nienowotworowego o dużym nasileniu – perspektywa wspólna, bez uwzględnienia RSS	146
Wykres 13 Wyniki prostej analizy wrażliwości: tapentadol ER vs. oksykodon CR w leczeniu przewlekłego bólu nienowotworowego o dużym nasileniu – perspektywa NFZ, z uwzględnieniem RSS.....	156
Wykres 14 Wyniki prostej analizy wrażliwości: tapentadol ER vs. oksykodon CR w leczeniu przewlekłego bólu nienowotworowego o dużym nasileniu – perspektywa wspólna, z uwzględnieniem RSS.....	157

Wykres 15 Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne 167

Wykres 16 Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności 178

8. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r.
2. Baza: *Cost-Effectiveness Analysis Registry*: <https://research.tufts-nemc.org/cear/default.aspx>
3. Charakterystyki produktu leczniczego Palexia retard® (50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu [aktualna ChPL dostarczona przez zleceniodawcę, data zatwierdzenia lub częściowej zmiany: 06/09/2013].
4. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 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.12.388.
5. ██████████ *Analiza problemu decyzyjnego dla tapentadolu (preparat Palexia retard®) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych*. Kraków 2014. praca niepublikowana.
6. ██████████ *Analiza efektywności klinicznej dla tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu (preparat Palexia retard®) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych*. Kraków 2014. praca niepublikowana.
7. Zajączkowska R, Kocot-Kępska M, Dobrogowski J. *Tapentadol – stan wiedzy na rok 2014*. Terapia. Leczenie bólu 4/2014.
8. Rejestracja tapentadolu zakończona sukcesem, <http://biotechnologia.pl/archiwum/rejestracja-tapentadolu-zakonczona-sukcesem,10629> (dostęp 10.06.2014).
9. Kotlińska-Lemieszek Aleksandra, Bączyk Ewa, Deskur-Śmielecka Ewa, Łuczak Jacek. Bóle u pacjenta z chorobą nowotworową - diagnoza kliniczna jako warunek prawidłowego postępowania. *Nowiny Lekarskie* 2011, 80, 1, 16–21.
10. Informator o Lekach (Leki w Polsce) zamieszczony na internetowej stronie Ministerstwa Zdrowia, [<http://bil.aptek.pl/servlet/leki/serach>] (dostęp 2014-05-13)
11. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, [http://www.whocc.no/atc_ddd_index] (dostęp 10.06.2014).
12. Jarosz J, Kaczmarek Z, Kowalski D, et al. (PTOK 2013) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r. Postępowanie w bólach nowotworowych. *Viamedica* 2013; Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, tom 1:627-637.
13. Wordliczek J, Zajączkowska R, Dobrogowski J. Farmakologiczne leczenie bólu neuropatycznego. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2011; 7 (1): 39-48.
14. Paez Borda A, Charnay-Sonnek F, Fonteyne V, Papaioannou E.G. Guidelines on Pain Management & Palliative Care. European Association of Urology 2013.

15. Eysen M, Benahmed N, Desomer A. Supportive treatment for cancer – Part 3: Treatment of pain: most common practices. Good Clinical Practice (GCP) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2013. KCE Reports 211. D/2013/10.273/84.
16. SEOM 2012 (Virizuela JA, Escobar Y, Cassinello J, Borrega P; SEOM (Spanish Society of Clinical Oncology). Treatment of cancer pain: Spanish Society of Medical Oncology (SEOM) recommendations for clinical practice. Clin Transl Oncol. 2012 Jul;14(7):499-504.) na podstawie: Analiza weryfikacyjna AOTM (AOTM-OT-4350-27/2013): "Targin (chlorowodorek oksykodonu+ chlorowodorej naloksonu) we wskazaniu ból nowotworowy".
17. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Adult Cancer Pain Version 2.2013.
18. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. Lancet Oncol. 2012 Feb;13(2):e58-68.
19. Ripamonti CI, Santini D, Maranzano E, et al. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. Annals of Oncology 23 (Supplement 7): vii139–vii154, 2012.
20. NICE, <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13745/59285/59285.pdf> (stan na: maj 2014 r.).
21. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Control of pain in adults with cancer. A national clinical guideline 2008.
22. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of chronic pain. A national clinical guideline 2013.
23. Manchikanti L, Abdi S, Atluri S, et al. American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) Guidelines for Responsible Opioid Prescribing in Chronic Non-Cancer Pain: Part 2 – Guidance. Pain Physician 2012; 15:S67-S116.
24. American Medical Directors Association (AMDA). Pain management in the long term care setting. Columbia (MD): American Medical Directors Association (AMDA); 2012. 60 p.
25. GAIN. General Palliative care guidelines for the management of pain at the end of life in adult patients. 2011.
26. No authors listed. Practice Guidelines for Chronic Pain Management. Anesthesiology 2010; 112:1–24
27. BPS, http://www.britishpainsociety.org/book_opioid_main.pdf . (stan na: maj 2014 r.).
28. VHA, http://www.healthquality.va.gov/guidelines/Pain/cot/COT_312_Full-er.pdf (stan na: maj 2014 r.).
29. NICE, <http://publications.nice.org.uk/neuropathic-pain-pharmacological-management-cg173#close> (stan na: maj 2014 r.).
30. NICE, <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11887/44343/44343.pdf> (stan na: maj 2014 r.).
31. Interna Szczeklika 2013. Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna, Kraków 2013. s. 2486-2500.
32. Mercadante S, Porzio G, Aielli F, et al. Opioid switching from and to tapentadol extended release in cancer patients: conversion ratio with other opioids. Curr Med Res Opin. 2013; 29(6): 661-666.
33. Iwaszczyszyn J, Kukielka A. Metadon w leczeniu bólu nowotworowego. Ból i cierpienie, Acta Academiae Modreviana, Kraków 2005:65-78.
34. Pharmacology book. Analgesic Medications Chapter. Methadone in chronic pain. [<http://www.fpnotebook.com/pharm/analgesic/MthdnInChrcPn.htm>]

51. [REDACTED] Analiza wpływu na system ochrony zdrowia refundacji tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu (preparat Palexia retard®) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem przewlekłym o dużym nasileniu, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych. Kraków 2014. praca niepublikowana.
52. Ivanova II, Birnbaum H, Yushkina Y, Sorg R, Reed J, Merchant S. The prevalence and economic impact of prescription opioid-related side effects among patients with chronic noncancer pain. *Journal of Opioid Management* 2013;9:4; 239-252.
53. Dzierżanowski T, Stachowiak A, Ciałkowska-Rysz A. Zaparcie stolca w populacji chorych objętych opieką paliatywną – wyniki wstępne badania kohortowego. *Medycyna Paliatywna* 2013; 5(3); 114-119.
54. Dzierżanowski T, Jarosz J. Zaparcia u chorych leczonych opioidami. *Onkol. Prak. Klin.* 2009; 5, 2: 47-54.
55. National Collaborating Centre for Cancer for NICE. Opioids in palliative care: safe and effective prescribing of strong opioids for pain in palliative care of adults. Appendix F – Full health economic report. May 2012.
56. Greiner W, Economic evaluation of Durogesic in moderate to severe, nonmalignant chronic pain in Germany. *Eur J Health Econ.* 2006 Dec;7(4):290-6.
57. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2014 r.
58. Obradovic M, Ikenberg R, Hertel N, Antonanzas F, Galvez R, Liedgens H. Cost-Effectiveness of Tapentadol in Severe Chronic Pain in Spain: A Cost Analysis of Data From RCTs. *Clin Ther* 2012;34(4): 926-43.
59. Ikenberg R, Hertel N, Andrew Moore R, Obradovic M, Baxter G, Conway P, et al. Cost-effectiveness of tapentadol prolonged release compared with oxycodone controlled release in the UK in patients with severe non-malignant chronic pain who failed 1st line treatment with morphine. *J Med Econ* 2012;15(4): 724-36.
60. Coluzzi F, Ruggeri M. Clinical and economic evaluation of tapentadol extended release and oxycodone/naloxone extender release In comparison with controlled release oxycodone In musculoskeletal pain. *Current Medical Research & Opinion* 2014.
61. Goossens M, Vlaeyen J, Rutten-van Molken M et al. Patient utilities in chronic musculoskeletal pain: how useful is the standard gamble method? *Pain* 1999; 80: 365-375.
62. Penning-van Beest F, Van Den Haak P, Klok R, Prevoo Y, Van Der Peet D, Herings R. Quality of life in relation to constipation among opioid users. *J Med Econ* 2010; 13(1):129-35.
63. Earnshaw SR, Klok RM, Iyer S, McDade EtC. Methylnaltrexone bromide for the treatment of opioid-induced constipation in patients with advanced illness – a cost-effectiveness analysis; *Aliment Pharmacol Ther* 2010, 31, 911-921.
64. Neighbors DM, Bell TJ, Wilson J, Dodd SL. Economic evaluation of the fentanyl transdermal system for the treatment of chronic moderate to severe pain. *J Pain Symptom Manage.* 2001 Feb;21(2):129-43.

65. Schmier JK, Palmer CS, Flood EM, Gourlay G. Utility assessments of opioid treatment for chronic pain. *Pain Med* 2002;3(3):218-30.
66. Cooper N., Abrams K., Sutton A., et al. A bayesian approach to Markov modeling in cost-effectiveness analyses: application to taxane use in advanced breast cancer, *J R Statist. Soc. A* (2003) 166, Part 3, pp. 389-405.
67. Katalog świadczeń w opiece paliatywnej i hospicyjnej. Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 73/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 9 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna.
68. Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych. Załącznik 5a do Zarządzenia Nr 82/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
69. Charakterystyka grup ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych. Załącznik 7 do Zarządzenia Nr 82/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
70. Zarządzenie Nr 69/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 27 listopada 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: podstawowa opieka zdrowotna.
71. Internetowa strona Narodowego Funduszu Zdrowia, Informator o umowach na rok 2014 (stan na 18.03.2014 r.): <http://www.nfz.gov.pl/>
72. Medycyna Praktyczna – portal dla lekarzy. Indeks leków [<http://indeks.mp.pl/>]. Stan na 03.06.2014.
73. Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 29 lipca 2011 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o podatku od towarów i usług; Dz. U. 2011 nr 177 poz. 1054.
74. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz. U. 2011 Nr 122 poz. 696.z późn. zmianami.
75. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (maj 2013 – kwiecień 2014) [<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6238;>
<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6198>
<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6092;>
<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6146;>
<http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6043;>
<http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5951;>
<http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5905;>
<http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5850;>
<http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5798;>
<http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5710;>
<http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5680;>
<http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5619;>
[http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5553\]](http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5553)
76. Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 11 września 2013 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2014 r. Dz.U. 2013 poz. 1074.
77. Neil N, Merchant S. Clinical simulation model of long-acting opioids for treatment of chronic non-cancer pain in the United States, *Journal of Medical Economics* Vol. 16, No. 2, 2012, 1–11.

78. Załącznik Nr 1 do Obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2013 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2009–2011. Monitor Polski 2013 r. pozycja 880.
79. World Health Organization WHO. *Choosing Interventions that are Cost Effective (WHO-CHOICE)* - (ostatni dostęp 25.07.2014 r.): http://www.who.int/choice/costs/CER_levels/en/index.html