

Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu
dorosłych pacjentów z ostrym bólem
o nasileniu umiarkowanym
do dużego, który może być właściwie
opanowany jedynie po zastosowaniu
opiodowych leków
przeciwbólowych
– analiza ekonomiczna

Instytut Arcana Sp. z o.o.
Ul. Plk. S. Dąbka 8
30-732 Kraków
Tel./Fax +48 12 263 60 38
www.inar.pl

Kraków, sierpień 2018

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



SPIS TREŚCI

Spis Treści	2
Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy	4
Indeks skrótów	5
Streszczenie	6
1. Analiza ekonomiczna	9
1.1. Metodyka	9
1.1.1. Cel analizy	9
1.1.2. Regulacje prawne dotyczące przeprowadzenia analizy ekonomicznej	9
1.1.3. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego	9
1.1.4. Zdefiniowanie strategii analitycznej	10
1.1.5. Perspektywa ekonomiczna	11
1.1.6. Horyzont czasowy	11
1.1.7. Dyskontowanie	11
1.1.8. Technika analityczna	12
1.2. Model	13
1.2.1. Struktura modelu	13
1.2.2. Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych	17
1.2.3. Koszty jednostkowe tapentadolu IR	18
1.2.4. Średnia dzienna dawka tapentadolu IR	19
1.2.5. Koszty jednostkowe morfiny IR	20
1.2.6. Koszty jednostkowe oksykodonu ER	21
1.2.7. Udział poszczególnych komparatorów w liczbie RDD, które odbierze tapentadol IR	22
1.2.8. Koszty jednostkowe leczenia zdarzeń niepożądanych (nudności, wymioty, zaparcia)	23
1.2.1. Użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu	24
1.3. Ustawowa wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość	25
1.4. Zestawienie parametrów wejściowych modelu	26
1.5. Wyniki analizy	31
1.5.1. Zestawienie kosztów i konsekwencji (wyników zdrowotnych)	31
1.5.2. Analiza podstawowa	32
1.5.3. Deterministyczna analiza wrażliwości	32
1.5.4. Probabilistyczna analiza wrażliwości	42
1.5.5. Analiza progowa	44
1.6. Przegląd analiz ekonomicznych	49
1.7. Walidacja modelu	49
1.8. Ograniczenia analizy	50

1.9. Dyskusja.....	53
1.10. Wnioski końcowe	54
2. Załączniki	55
2.1. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych	55
2.1.1. <i>Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych</i>	56
2.1.2. <i>Charakterystyka analiz ekonomicznych włączonych do przeglądu</i>	58
2.2. Strategie wyszukiwania użyteczności	59
2.2.1. <i>Diagram wyszukiwania użyteczności</i>	60
2.2.2. <i>Charakterystyka publikacji dotyczących użyteczności włączonych do analizy</i>	61
2.3. Strategie wyszukiwania polskich analiz kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych (nudności, wymioty, zaparcia).....	62
2.3.1. <i>Diagram wyszukiwania polskich analiz kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych (nudności, wymioty, zaparcia)</i>	63
3. Piśmiennictwo	64
4. Spis tabel	67
5. Spis wykresów i diagramów	68

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

ZLECENIODAWCA	Stada Poland Sp. z o. o.	Al. 3 Maja 6 05-501 Piaseczno, Polska
WYKONAWCA	Instytut Arcana Sp. z o.o.	Ul. Płk. S. Dąbka 8, 30-732 Kraków Tel./Fax: +48 12 263 60 38 www.inar.pl
DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY	sierpień 2018	

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWYWANIE ANALIZY

██████████	<ul style="list-style-type: none">• Współtworzenie koncepcji merytorycznej• Modelowanie• Analiza kosztów• Przegląd analiz ekonomicznych• Przegląd użyteczności• Przeprowadzenie obliczeń• Redakcja dokumentu
██████████	<ul style="list-style-type: none">• Współtworzenie koncepcji merytorycznej• Modelowanie• Analiza kosztów• Redakcja dokumentu
██████████	<ul style="list-style-type: none">• Przegląd analiz ekonomicznych
██████████	<ul style="list-style-type: none">• Przegląd użyteczności
██████████	<ul style="list-style-type: none">• Współtworzenie koncepcji merytorycznej• Koordynator prac• Nadzór merytoryczny
██████████	<ul style="list-style-type: none">• Współtworzenie koncepcji merytorycznej

LISTA EKSPERTÓW KLINICZNYCH UDZIELAJĄCYCH KONSULTACJI W RAMACH ANALIZY

██████████	Uniwersytet Jagielloński w Krakowie
------------	-------------------------------------

KONFLIKT INTERESÓW

Raport został sfinansowany przez firmę Stada Poland Sp. z o. o.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

INDEKS SKRÓTÓW

AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (dawniej Agencja Oceny Technologii Medycznych – AOTM)
Art.	Artykuł, jednostka redakcyjna aktów prawnych
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>Confidence Interval</i>)
CUA	Analiza typu użyteczności kosztów (ang. <i>Cost-Utility Analysis</i>)
CUR	Współczynnik koszty-użyteczność (ang. <i>Cost-Utility Ratio</i>)
ER	przedłużone uwalnianie (ang. <i>extended release</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
IR	Natychmiastowe uwalnianie (ang. <i>immediate release</i>)
ln	logarytm o podstawie naturalnej
mg	miligram
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
odpł.	Odpłatność
opak.	Opakowanie
OR	Iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
OXY	oksykodon
persp.	Perspektywa
PICO	Populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i>)
pkt	Punkt
QALY	Zyskane lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i>)
RDD	Rzeczywista dzienna dawka
RR	Ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
RSS	Instrument podziału ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SE	Błąd standardowy
TEAEs	Zdarzenia niepożądane zaistniałe w okresie leczenia tzn. pojawiające się (wcześniej nieobecne) lub nasilające w czasie trwania leczenia (ang. <i>treatment-emergent adverse events</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
QALD	Zyskane dni życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life days</i>)

STRESZCZENIE

Cel analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny opłacalności terapii z użyciem produktu leczniczego Palexia® (tapentadol IR) w leczeniu ostrego bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego u osób dorosłych, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych.

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

Metodyka i założenia

Przeprowadzono modelowanie przebiegu leczenia ostrego bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego, u jednego „uśrednionego” dorosłego pacjenta. Przebieg terapii identycznego wyjściowego pacjenta „uśrednionego” był modelowany dwukrotnie: przy zastosowaniu tapentadolu IR i przy zastosowaniu technologii opcjonalnej – aktualnej praktyki klinicznej (morfina IR oraz oksykodon ER). Wykorzystane zostały wyniki analizy klinicznej, obejmującej ocenę skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania tapentadolu IR w porównaniu z morfiną IR i oksykodonom ER. Przebieg leczenia przeciwbólowego modelowano dla 3-dniowego horyzontu czasowego; był to horyzont czasowy obserwacji z badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej. Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy użyteczności kosztów.

W ramach modelowania oszacowano koszty wynikające ze stosowania interwencji i komparatora u jednego „uśrednionego” pacjenta z populacji docelowej w horyzoncie czasowym. Jako koszt komparatora uśrednionego obliczono koszt wynikający ze stosowania morfiny IR oraz oksykodonu ER ważony udziałem w liczbie dziennych dawek, które przejmie tapentadol IR od morfiny IR oraz oksykodonu ER. Oszacowano również wyniki zdrowotne, wyrażone jako zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY, ang. *Quality-Adjusted Life Years*), przy zastosowaniu porównywanych technologii medycznych (interwencji i technologii opcjonalnej) u jednego „uśrednionego” pacjenta z populacji docelowej w horyzoncie czasowym. Jako wynik zdrowotny komparatora uśrednionego obliczono wynik zdrowotny wynikający ze stosowania morfiny IR oraz oksykodonu ER ważony udziałem w liczbie dziennych dawek, które przejmie tapentadol IR od morfiny IR oraz oksykodonu ER.

W modelowaniu przebieg leczenia podzielono na stany zdrowia istotne w zakresie generowanych kosztów oraz wyników zdrowotnych. Przyjęto następujące założenia dotyczące stanów modelu:

- skuteczność (analgetyczna) tapentadolu IR oraz aktualnej praktyki kształtują się na analogicznym poziomie; założenie to było zgodne z wynikami analizy klinicznej poprzedzającej wykonanie niniejszej analizy;
- tapentadol IR wykazuje lepszy profil bezpieczeństwa w porównaniu z morfiną IR oraz oksykodonom ER; w analizie ekonomicznej uwzględniono różnice w prawdopodobieństwie wystąpienia zdarzeń niepożądanych: nudności/wymiotów oraz zaparć; prawdopodobieństwa wystąpienia tych zdarzeń niepożądanych przyjęto za analizą kliniczną;
- stanowi związanemu z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych przypisano: koszty leków (tapentadol IR / aktualna praktyka); koszty leczenia zdarzeń niepożądanych; użyteczności związane z leczeniem przeciwbólowym przy jednoczesnym wystąpieniu nudności/wymiotów lub zaparć;
- stanowi związanemu z brakiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych przypisano: koszty leków (tapentadol IR / aktualna praktyka); użyteczności związane z leczeniem przeciwbólowym przy jednoczesnym braku wystąpienia nudności/wymiotów lub zaparć.

Koszty jednostkowe pochodziły z wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Palexia®, z Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych (morfina IR, oksykodon ER) oraz opublikowanych polskich analiz kosztów zawierających oszacowania kosztów leczenia nudności/wymiotów lub zaparć. Koszty jednostkowe przyjęto zgodnie z dwiema perspektywami ekonomicznymi: płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne finansowane ze środków publicznych (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz płatnika publicznego i pacjentów (NFZ+pacjent).

Użyteczności pochodziły z przeprowadzonego *de novo* przeglądu systematycznego użyteczności.

Końcowym wynikiem analizy ekonomicznej był inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności ICUR (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*) wyrażający koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jego jakość (QALY, ang. *Quality-*

adjusted life years) w przypadku leczenia tapentadolem IR zamiast aktualnej praktyki w horyzoncie analizy, w przeliczeniu na jednego pacjenta.

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono również następujące analizy:

- analizę progową, w której wyznaczono cenę progową opakowania jednostkowego produktu leczniczego Palexia®; przez cenę progową rozumie się cenę zbytu netto, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość był równy wysokości progę opłacalności (134 514 zł/QALY);
- deterministyczną analizę wrażliwości, w ramach której oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy wprowadzaniu alternatywnych wartości do modelu (np. wprowadzono alternatywny minimalny/maksymalny koszt leczenia zdarzeń niepożądanych);
- probabilistyczną analizę wrażliwości, w której wartościom wejściowym do modelu przypisano rozkłady prawdopodobieństwa (np. przyjęto, że kosztowi leczenia zdarzeń niepożądanych odpowiada rozkład jednostajny na przedziale: koszt alternatywny minimalny – koszt alternatywny maksymalny); w ramach PSA przeprowadzono 1 000 symulacji, przy czym w każdej symulacji wartość parametrów wejściowych do modelu losowana była zgodnie z przyjętym rozkładem prawdopodobieństwa; po przeprowadzeniu 1 000 symulacji obliczono prawdopodobieństwo, dla którego koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość nie był wyższy od ustawowej wysokości progę opłacalności.

Wszystkie wyniki zaprezentowano dla dwóch perspektyw ekonomicznych: NFZ oraz wspólnej (NFZ+pacjent), a w każdej z perspektyw dla dwóch wariantów: z uwzględnieniem RSS i bez RSS dla produktu leczniczego Palexia®.

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [3] oraz zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* [1].

Wyniki analizy

Trzydniowa terapia tapentadolem IR w porównaniu z aktualną praktyką wiązała się z mniejszymi kosztami oraz wyższymi wynikami zdrowotnymi (QALY). Wobec powyższego terapię tapentadolem IR należy uznać za terapię dominującą nad terapią z zastosowaniem aktualnej praktyki. Szczegółowe wyniki przeprowadzonej analizy zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Wyniki analizy

Kategoria wyniku	Perspektywa NFZ				Perspektywa wspólna			
	wyniki z RSS		wyniki bez RSS		wyniki z RSS		wyniki bez RSS	
	Tapentadol IR	Aktualna praktyka	Tapentadol IR	Aktualna praktyka	Tapentadol IR	Aktualna praktyka	Tapentadol IR	Aktualna praktyka
Koszt leczenia	█	401,74 zł	253,59 zł	401,74 zł	█	407,25 zł	280,17 zł	407,25 zł
Koszty leku	█	10,75 zł	20,66 zł	10,75 zł	█	11,78 zł	42,44 zł	11,78 zł
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	232,94 zł	391,00 zł	232,94 zł	391,00 zł	237,72 zł	395,47 zł	237,72 zł	395,47 zł
Koszt inkrementalny	█		-148,15 zł		█		-127,08 zł	
Dni życia skorygowane o jakość	2,58	2,55	2,58	2,55	2,58	2,55	2,58	2,55
Efekt [QALY]	0,00706	0,00698	0,00706	0,00698	0,00706	0,00698	0,00706	0,00698
Efekt inkrementalny [QALY]	0,00008		0,00008		0,00008		0,00008	
Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności ICUR	█		-1 766 758 zł		█		-1 515 489 zł	
Wnioski z analizy ekonomicznej	Tapentadol IR jest terapią dominującą, gdyż generuje mniejsze koszty oraz większe efekty zdrowotne (QALY) w porównaniu z aktualną praktyką.							

W porównaniu z aktualną praktyką zastosowanie tapentadolu IR pozwoliło osiągnąć dodatkowe 0,03 dnia skorygowanego o jakość w horyzoncie 3 dni. Różnica w wynikach zdrowotnych wynikała z mniejszego prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych (nudności, wymioty i zaparcia) w przypadku stosowania tapentadolu IR.

Różnice w prawdopodobieństwie wystąpienia zdarzeń niepożądanych przełożyły się również na różnice w kosztach leczenia zdarzeń niepożądanych przypadających na jednego „uśrednionego” pacjenta w horyzoncie 3-dniowej terapii ostrego bólu. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych z perspektywy NFZ oszacowano na poziomie 233 zł w przypadku stosowania tapentadolu IR oraz 391 zł w przypadku aktualnej praktyki klinicznej. Z perspektywy NFZ+pacjent koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oszacowano na 238 zł w przypadku stosowania tapentadolu IR oraz 395 zł w przypadku aktualnej praktyki klinicznej. Z każdej z perspektyw ekonomicznych zastosowanie tapentadolu IR zmniejsza koszty leczenia zdarzeń niepożądanych o 158 zł. Koszty 3-dniowej terapii tapentadolem IR kształtowały się na nieznacznie wyższym poziomie w porównaniu z kosztami 3-dniowej aktualnej praktyki klinicznej: w przypadku perspektywy NFZ koszty były wyższe o około 10 zł, natomiast w przypadku perspektywy NFZ+pacjent koszty były wyższe o około 30 zł.

W każdej z perspektyw (NFZ/NFZ+pacjent) oraz w każdym wariancie RSS (z RSS/bez RSS dla produktu leczniczego Palexia®) koszty uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość nie przekroczyły ustawowej wysokości progu opłacalności (134 514 zł/QALY), zatem należy uznać, że terapia tapentadolem IR jest terapią opłacalną.

Z perspektywy NFZ wyniki analizy progowej wskazują, że w wariancie z RSS progowe ceny zbytu netto kształtują się na poziomie:

- dla opakowania produktu leczniczego Palexia®, 50 mg, 30 tabl.: ██████████
- dla opakowania produktu leczniczego Palexia®, 75 mg, 30 tabl.: ██████████
- dla opakowania produktu leczniczego Palexia®, 100 mg, 30 tabl.: ██████████

Z perspektywy NFZ wyniki analizy progowej wskazują, że w wariancie bez RSS progowe ceny zbytu netto kształtują się na poziomie:

- dla opakowania produktu leczniczego Palexia®, 50 mg, 30 tabl.: 543,11 zł;
- dla opakowania produktu leczniczego Palexia®, 75 mg, 30 tabl.: 814,24 zł;
- dla opakowania produktu leczniczego Palexia®, 100 mg, 30 tabl.: 1 085,56 zł.

Ceny progowe były znacząco wyższe od cen zgodnych z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Palexia®.

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości potwierdziły stabilność wniosków analizy podstawowej: dla każdej zmiany wartości danych wejściowych do analizy ekonomicznej terapia tapentadolem IR była terapią dominującą nad aktualną praktyką, gdyż wiązała się z większymi wynikami zdrowotnymi przy jednoczesnym generowaniu mniejszych kosztów.

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości również potwierdziły stabilność wniosków z analizy podstawowej: terapia tapentadolem IR była terapią dominującą nad aktualną praktyką. Prawdopodobieństwo iż tapentadol IR jest opłacalny wyniosło 100% bez względu na perspektywę i wariant RSS.

Wnioski końcowe

Analiza ekonomiczna wykazała, że wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Palexia® (tapentadol IR) wiązałyby się ze zmniejszeniem nakładów wynikających z leczenia ostrego bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego u osób dorosłych, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych.

Biorąc pod uwagę wyniki niniejszej analizy oraz wysokość progu opłacalności obowiązującego w Polsce (134 514 zł za uzyskanie dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość) należy uznać, że terapia tapentadolem IR jest terapią wysoce opłacalną.

Wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Palexia® zapewniłoby pacjentom dostęp do skutecznego leczenia przeciwbólowego. Na podkreślenie zasługuje fakt, że zastosowanie tapentadolu IR oznacza istotnie mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych typowych dla opioidów, takich jak nudności, wymioty i zaparcia. Zapobieganie wystąpieniu zdarzeń niepożądanych skutkowałoby nie tylko istotnym podniesieniem jakości życia chorych, ale również zmniejszyłoby wydatki płatnika na leczenie tych zdarzeń.

1. ANALIZA EKONOMICZNA

1.1. Metodyka

1.1.1. Cel analizy

Celem niniejszej analizy była ocena opłacalności terapii z użyciem produktu leczniczego Palexia® (tapentadol IR) w leczeniu ostrego bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego u osób dorosłych, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych.

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

1.1.2. Regulacje prawne dotyczące przeprowadzenia analizy ekonomicznej

Zgodnie z art. 25 pkt 14 lit c Ustawy o refundacji [2] niniejsza analiza ekonomiczna stanowi załącznik w zakresie uzasadnienia wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Palexia®.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie z następującymi aktami prawnymi oraz polskimi wytycznymi przeprowadzenia analiz ekonomicznych wchodzących w skład raportów HTA (ocena technologii medycznych, *ang. health technology assessment*):

- 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 [3] (zwanym dalej *Wymaganiami minimalnymi*);
- Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych [1] (zwanymi dalej *Wytycznymi AOTMiT*).

1.1.3. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

Przeprowadzenie analizy ekonomicznej poprzedzone zostało wykonaniem analizy problemu decyzyjnego oraz analizy klinicznej [5, 6].

Problem decyzyjny zdefiniowano z formie schematu PICO, przedstawiając cztery kluczowe zagadnienia metodyki przeprowadzenia analizy ekonomicznej: populację (*ang. population*), interwencję (*ang. intervention*), technologię opcjonalną (*ang. comparators*) oraz efekty zdrowotne (*ang. outcomes*).

Populacja (P)

Populację docelową w niniejszej analizie stanowią osoby dorosłe wymagające leczenia ostrego bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych.

Wnioskowana populacja docelowa jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym z charakterystyki produktu leczniczego Palexia® [4].

Interwencja (I)

Ocenianą interwencją stanowi produkt leczniczy Palexia®, w którego skład wchodzi substancja czynna tapentadol w postaci chlorowodoru. Produkt leczniczy Palexia® dostępny jest w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu.

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) tapentadol należy do grupy farmakoterapeutycznej: Leki przeciwbólowe; opioidy, inne opioidy; kod ATC: N02AX06 [9]. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego jest on silnym lekiem przeciwbólowym, należącym do grupy silnych opioidów [4].

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych produkt leczniczy Palexia® nie jest refundowany ze środków publicznych [10].

Szczegółowy opis produktu leczniczego Palexia® przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [5].

Komparator (C) (technologia alternatywna)

Mając na uwadze wytyczne postępowania klinicznego, stan refundacji technologii opcjonalnych w Polsce i aktualną praktykę kliniczną w leczeniu ostrego bólu o natężeniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych u dorosłych pacjentów, właściwymi komparatorami dla produktu leczniczego Palexia® (tapentadol IR w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu) podawanego doustnie była aktualna praktyka, tj. komparator uśredniony, będący uśrednioną praktyką kliniczną uwzględniającą leki posiadające zdecydowaną większość udziałów – morfina IR (MOR IR) tabletki oraz oksykodon ER (OXY ER; tabletki). Uwzględnienie aktualnej praktyki, jako komparatora odpowiadającego spektrum opcji alternatywnych terapeutycznych pozwoliło wyznaczyć realny całkowity wpływ wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Palexia®. Uwzględnienie pojedynczego komparatora wiązałoby się z przedstawieniem wyników tylko dla fragmentu polskiego rynku opioidów.

Szczegółowy opis wyboru komparatorów składających się na aktualną praktykę przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [5].

Wyniki (O)

W niniejszej analizie oszacowano koszty wynikające ze stosowania interwencji i komparatora u jednego „uśrednionego” pacjenta z populacji docelowej w horyzoncie czasowym analizy ekonomicznej. Jako koszt komparatora uśrednionego obliczono koszt wynikający ze stosowania morfiny IR oraz oksykodonu ER ważony udziałem w liczbie RDD, które przejmie tapentadol IR od morfiny IR oraz oksykodonu ER.

Przedstawiono również wyniki zdrowotne, wyrażone jako zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY, ang. *Quality-Adjusted Life Years*), przy zastosowaniu porównywanych technologii medycznych (interwencji i technologii opcjonalnej) u jednego „uśrednionego” pacjenta z populacji docelowej w horyzoncie czasowym analizy ekonomicznej. Jako wynik zdrowotny komparatora uśrednionego obliczono wynik zdrowotny wynikający ze stosowania morfiny IR oraz oksykodonu ER ważony udziałem w liczbie RDD, które przejmie tapentadol IR od morfiny IR oraz oksykodonu ER.

Końcowym wynikiem analizy ekonomicznej jest koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu komparatora przez interwencję.

1.1.4. Zdefiniowanie strategii analitycznej

Niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o wyniki analizy klinicznej obejmującej ocenę skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania tapentadolu IR w porównaniu z morfiną IR oraz oksykodonem ER [6].

W analizie klinicznej przeprowadzono analizę pośrednią dla porównania tapentadol IR vs morfina IR. Podczas wyszukiwania systematycznego dla ocenianej interwencji odnaleziono dwa badania z randomizacją i podwójnym zaślepieniem (Stegmann 2008 [12], Daniels 2009a [13]) porównujące efektywność kliniczną tapentadolu IR w dawce 50 mg, 75 mg i 100 mg z oksykodonom IR w dawce 10 mg. Rezultatem wyszukiwania systematycznego przeprowadzonego oddzielnie dla komparatora (morfina IR) było odnalezienie jednego badania randomizowanego, podwójnie zaślepionego (Richards 2013 [19]), w którym porównano morfinę IR w dawce 12 mg z oksykodonom IR w dawce 8 mg u pacjentów, którzy doświadczyli ostrego bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego. Okres leczenia w badaniu Stegmann 2008 i Daniels 2009a wynosił 72 godziny, natomiast w badaniu Richards 2013 – 48 godzin.

W niniejszej analizie uwzględniono wyniki analizy klinicznej dla stosowania oksykodonu ER w schemacie dawek elastycznych [6].

Wyniki analizy klinicznej w zakresie skuteczności oraz prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych zostały wykorzystane w celu oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych (lata życia skorygowane o jakość, QALY) związanych z zastosowaniem tapentadolu IR oraz komparatorów.

1.1.5. Perspektywa ekonomiczna

Niniejszą analizę przeprowadzono z dwóch perspektyw ekonomicznych:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ);
- z perspektywy wspólnej tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (NFZ+pacjent).

Przyjęcie powyższych perspektyw analizy jest zgodne z *Wymaganiami minimalnymi* [3] oraz *Wytycznymi AOTMiT* [1].

1.1.6. Horyzont czasowy

Przyjęto horyzont czasowy wynoszący 3 doby (72 godziny).

W analizie ekonomicznej wykorzystano wyniki analizy klinicznej w zakresie porównania pośredniego tapentadolu IR vs morfina IR z badań klinicznych o horyzoncie czasowym wynoszącym maksymalnie 72 godziny (Stegmann 2008 [12], Daniels 2009a [13]). Wobec powyższego zdecydowano o przyjęciu 72-godzinnego horyzontu czasowego w analizie ekonomicznej.

W ramach analizy wrażliwości przyjęto alternatywne długości horyzontu: 1 dzień (przyjęto minimalny jednodniowy okres stosowania) i 5 dni.

1.1.7. Dyskontowanie

Dyskontowanie nie zostało uwzględnione w niniejszej analizie ekonomicznej.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* [1] oraz *Wymaganiami minimalnymi* [3] dyskontowanie nie znajduje zastosowania w przypadku, gdy horyzont czasowy nie przekroczył jednego roku.

1.1.8. Technika analityczna

Zgodnie z *Wymaganiami minimalnymi* [3] analizę ekonomiczną należy przeprowadzić w formie analizy użyteczności kosztów, której wynikiem jest koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY, ang. *quality-adjusted life years*) przy zastąpieniu komparatora przez wnioskowaną interwencję. Gdy nie jest możliwe przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności (np. gdy nie jest możliwe uwzględnienie jakości życia stanów związanych z przebiegiem choroby), należy przeprowadzić analizę kosztów-efektywności, w której szacuje się koszt uzyskania dodatkowego roku życia (LY, ang. *life years*). W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów, w której wynik wyrażony jest w postaci kosztu inkrementalnego.

Niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy użyteczności kosztów. W analizie użyteczności kosztów przeprowadzono modelowanie przebiegu leczenia ostrego bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego u jednego „uśrednionego” dorosłego pacjenta. Przebieg życia identycznego wyjściowego pacjenta „uśrednionego” jest modelowany dwukrotnie: przy zastosowaniu tapentadolu IR i przy zastosowaniu komparatorów.

Wynikiem przeprowadzonej analizy użyteczności kosztów był inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności ICUR (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*) wyrażający koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku leczenia tapentadolem IR zamiast komparatorów w horyzoncie analizy, w przeliczeniu na jednego pacjenta, obliczony według wzoru:

$$ICUR = \frac{Koszt_{\text{technologia oceniana}} - Koszt_{\text{technologia opcjonalna}}}{QALY_{\text{technologia oceniana}} - QALY_{\text{technologia opcjonalna}}}$$

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę progową, w której wyznaczono cenę progową opakowania jednostkowego produktu leczniczego Palexia®. Przez cenę progową rozumie się cenę zbytu netto, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora, będzie równy wysokości progu opłacalności.

Wymagania minimalne wskazują, że jeśli zachodziłyby okoliczności, o których mowa w art. 13 Ustawy o refundacji, wymagane byłoby przeprowadzenie dodatkowej analizy progowej¹. Okolicznością, o której mowa w art. 13 Ustawy o refundacji jest brak randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu. W analizie klinicznej [6] wskazano na przewagę tapentadolu IR nad morfiną IR w ocenie profilu bezpieczeństwa w ramach randomizowanego badania klinicznego *Kleinert 2008* [11]. Ani Ustawa o refundacji ani *Wymagania minimalne* nie definiują słowa wyższość, zatem zasadne jest przyjęcie definicji zwyczajowej zgodnej ze słownikiem języka polskiego. Zgodnie z definicją słownikową słowa, wyższość rozumiana jest jako „przewaga pod jakimś względem nad kimś lub nad czymś”². Należy zatem uznać, że istnieje randomizowane badanie kliniczne, w którym wykazano wyższość tapentadolu nad refundowaną opcją terapeutyczną – morfiną. Wobec powyższego do niniejszej analizy ekonomicznej nie mają zastosowania okoliczności, o których mowa w art. 13 Ustawy o refundacji.

¹ Etapy przeprowadzenia dodatkowej analizy progowej, w sytuacji gdy zachodziłyby okoliczności, o których mowa w art. 13. Ustawy o refundacji:

- 1) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość;
- 2) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;
- 3) kalkulacja ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.

² Słownik języka Polskiego PWN. Dostęp online: <https://sjp.pwn.pl/szukaj/wy%C5%BCszo%C5%9B%C4%87.html> data dostępu 08.08.2018 r.

W skład analizy ekonomicznej wchodzi również dwie analizy wrażliwości:

- deterministyczna analiza wrażliwości (DSA, ang. *deterministic sensitivity analysis*), w ramach której oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy wprowadzaniu alternatywnych wartości do modelu (np. wprowadzono alternatywny minimalny/maksymalny koszt leczenia zdarzeń niepożądanych); analiza DSA zalecana jest przez *Wymagania minimalne* oraz *Wytyczne AOTMiT*;
- probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA, ang. *probabilistic sensitivity analysis*), w której wartościom wejściowym do modelu przypisano rozkłady prawdopodobieństwa (np. przyjęto, że kosztowi leczenia zdarzeń niepożądanych odpowiada rozkład jednostajny na przedziale: koszt alternatywny minimalny – koszt alternatywny maksymalny); w ramach PSA przeprowadzonych zostało 1 000 symulacji, przy czym w każdej symulacji wartość każdego parametru wejściowego do modelu losowana była zgodnie z przyjętym rozkładem prawdopodobieństwa; po przeprowadzeniu 1 000 symulacji obliczone zostało prawdopodobieństwo, że koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość nie był wyższy od ustawowej wysokości progu opłacalności; analiza PSA zalecana jest przez *Wytyczne AOTMiT*.

1.2. Model

1.2.1. Struktura modelu

Wszystkie obliczenia na potrzeby analizy ekonomicznej przeprowadzono z wykorzystaniem modelu wykonanego przez autorów niniejszej analizy. Model został sporządzony w oprogramowaniu *Microsoft Office Excel 2013*.

Model stanowi odzwierciedlenie przebiegu leczenia ostrego bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego u osób dorosłych, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych.

W modelu wyróżniono stany związane z przebiegiem leczenia, tj. uwzględniono:

- stany istotne w zakresie generowanych kosztów oraz wyników zdrowotnych;
- koszty oraz wyniki zdrowotne różniące tapentadol IR i morfinę IR, tj. nie uwzględniono kosztów oraz wyników zdrowotnych, które byłyby identyczne przy zastosowaniu tapentadolu IR oraz morfiny IR; podejście z wykorzystaniem tylko różniących kosztów oraz wyników zdrowotnych pozwala uprościć obliczenia bez wpływu na ostateczne wyniki analizy ekonomicznej.

W analizie klinicznej [6] w zakresie oceny skuteczności w ramach porównania pośredniego tapentadol IR vs morfina IR, oksykodon ER nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie.

W ocenie bezpieczeństwa w ramach analizy pośredniej stwierdzono dla porównania z morfiną IR:

- istotną statystycznie różnicę na korzyść tapentadolu IR w dawce 50 mg w prawdopodobieństwie wystąpienia nudności, wymiotów i bólu głowy;
- istotną statystycznie różnicę na korzyść tapentadolu IR w dawce 75 mg w prawdopodobieństwie wystąpienia nudności i bólu głowy;
- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy tapentadolem IR w dawce 100 mg i morfiną IR w prawdopodobieństwie wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

W ocenie bezpieczeństwa w ramach analizy pośredniej stwierdzono dla porównania z oksykodonom ER:

- istotną statystycznie różnicę na korzyść tapentadolu IR w prawdopodobieństwie wystąpienia zaparć.

Wobec wyników analizy klinicznej przyjęto następujące założenia dotyczące stanów modelu:

- przyjęto, że skuteczność (analgetyczna) tapentadolu IR oraz morfiny IR i oksykodonu ER kształtują się na analogicznym poziomie; założenie to przekłada się na potencjalne niedoszacowanie przewagi tapentadolu IR nad morfiną IR w zakresie wyników zdrowotnych: w ramach porównania bezpośredniego wykazano generalnie zbliżoną skuteczność tapentadolu IR w jednorazowej dawce 100 mg i 200 mg w porównaniu z morfiną IR w jednorazowej dawce 60 mg [6]; w porównaniu pośrednim również wskazano na porównywalną skuteczność pomiędzy tapentadolem w dawkach 50 mg, 75 mg i 100 mg w porównaniu z morfiną IR w dawce 12 mg, stosowanych przez 48 lub 72 godziny [6];
- dla porównania tapentadol vs morfina IR uwzględniono wystąpienie zdarzeń niepożądanych, przyjmując możliwość wystąpienia nudności; w danych z badań klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej wystąpienie nudności, wymiotów, zawrotów głowy i bólu głowy (a więc wystąpienie zdarzeń niepożądanych, dla których stwierdzono istotne statystycznie różnice) zostało ocenione odrębnie, wobec czego nie jest możliwe stwierdzenie u jakiego odsetka wystąpiło co najmniej jedno z wymienionych zdarzeń niepożądanych (teoretycznie mogłaby zajść sytuacja, w której u wszystkich pacjentów zgłaszających ból głowy wystąpiły wymioty); uwzględnienie w modelu oddzielnie wszystkich wymienionych zdarzeń niepożądanych mogłoby skutkować zawyżeniem przewagi tapentadolu IR, wobec powyższego w modelu przyjęto jedynie prawdopodobieństwo wystąpienia nudności (przyjmując, że nudności, wymioty oraz ewentualnie inne zdarzenia niepożądane mogły wystąpić jednocześnie); założenie to jest konserwatywne, tj. zaniżające różnicę w kosztach oraz wynikach zdrowotnych na niekorzyść tapentadolu IR; według wyników analizy klinicznej dla porównania tapentadol IR vs morfina IR wystąpienie nudności wiązało się z najmniejszą przewagą tapentadolu IR (iloraz szans OR = 0,26 dla porównania tapentadol IR w dawce 50 mg vs morfina IR w dawce 12 mg; OR = 0,44 dla porównania tapentadol IR w dawce 75 mg vs morfina IR w dawce 12 mg);
- dla porównania tapentadol vs oksykodon ER przyjęto porównywalną skuteczność oraz większe prawdopodobieństwo wystąpienia zaparć w przypadku stosowania oksykodonu ER [6].

Wystąpienie nudności lub wymiotów, a także zaparć wpływa bardzo istotnie na jakość życia pacjentów, mogąc skutkować większym obniżeniem jakości życia niż miałyby to miejsce w przypadku wystąpienia jedynie bólu [30]. Uwzględnienie wymiotów, nudności i zaparć, bez uwzględnienia innych zdarzeń niepożądanych, można zatem uznać za wystarczające do wykazania różnic w jakości życia.

W analizie ekonomicznej nie uwzględniono śmiertelności. W badaniach klinicznych włączonych do analizy klinicznej nie odnotowano zgonów [6]. W związku z krótkim horyzontem czasowym analizy ekonomicznej nie uwzględniono również śmiertelności z innych źródeł (np. tablice trwania życia Głównego Urzędu Statystycznego).

Rysunek 1 (str. 16) przedstawia schemat modelu.

Stanowi związanemu z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych przypisano:

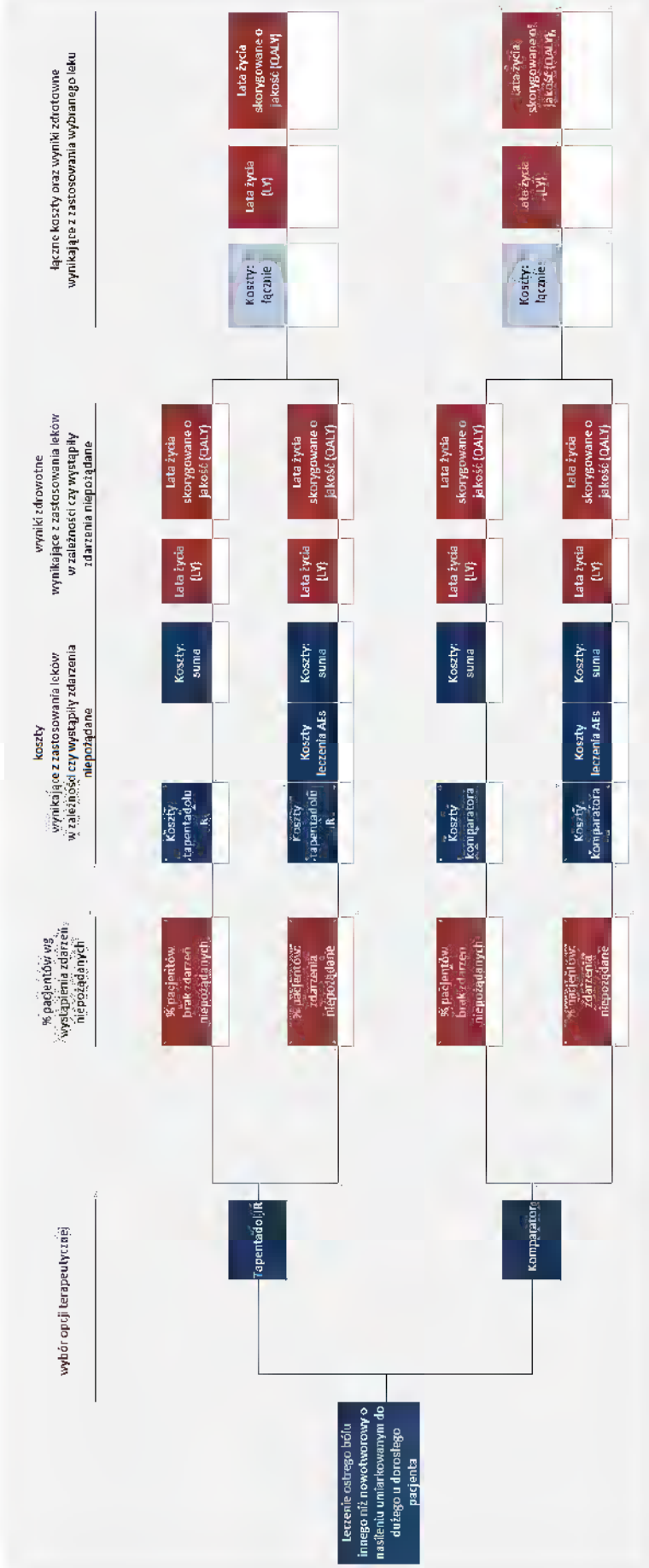
- koszty leków (tapentadol IR / morfina IR / oksykodon ER);
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (nudności, wymioty, zaparcia);
- liczbę lat życia w danym stanie; przyjęto, że zdarzenia niepożądane są leczone przez cały horyzont czasowy analizy (3 dni); przyjęto, że jeden dzień życia to $1/(365,25)$ roku życia;
- użyteczności związane z leczeniem przeciwbólowym przy jednoczesnym wystąpieniu nudności, wymiotów lub zaparć.

Stanowi związanemu z brakiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych przypisano:

- koszty leków (tapentadol IR / morfina IR / oksykodon ER);

- liczbę lat życia w danym stanie; przyjęto, że jeden dzień życia to $1/(365,25)$ roku życia;
- użyteczności związane z leczeniem przeciwbólowym przy jednoczesnym braku wystąpienia nudności, wymiotów lub zaparć.

Rysunek 1. Schemat struktury modelu



1.2.2. Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych

W zakresie porównania TAP IR vs MOR IR w niniejszej analizie uwzględniono zdarzenia niepożądane zakwalifikowane w analizie klinicznej jako „TEAEs umiarkowane do poważnych”. W przypadku porównania TAP IR vs OXY ER w analizie klinicznej podano informacje o prawdopodobieństwach wystąpienia zdarzeń niepożądanych (TEAEs) bez zaznaczenia ich nasilenia (brak takiego zaznaczenia wynikał z jego braku w badaniach klinicznych włączonych do analizy klinicznej). Przyjęto, że zdarzenia te z związku ze swym nasileniem, wymagają interwencji medycznej.

Dla morfiny IR odsetek pacjentów, u których wystąpiły nudności przyjęto w oparciu o dane z publikacji *Richards 2003* [19]. Prawdopodobieństwa wystąpienia nudności w przypadku stosowania tapentadolu IR obliczono w oparciu o ryzyka względne (RR, ang. *relative risk*), do których obliczenia posłużyły ilorazy szans (OR, ang. *odds ratio*) wyznaczone w analizie pośredniej przeprowadzonej w analizie klinicznej [6]. Ilorazy szans przeliczono na ryzyka względne z wykorzystaniem klasycznej reguły z publikacji *Zhang 1998* [24]. W przypadku wyników dla stosowania morfiny IR dostępne były dane dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych zaliczone do kategorii „umiarkowane do poważnych” (*Richards 2003*), podczas gdy dla stosowania tapentadolu IR dostępne były dane bez sprecyzowania w zakresie ciężkości zdarzeń niepożądanych. Wobec powyższego przyjęto, że dane dla stosowania tapentadolu IR odpowiadać będą również kategorii zdarzeń niepożądanych „umiarkowane do poważnych”. Podejście takie potencjalnie zawyża odsetek pacjentów leczonych tapentadolem IR, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane o cięższym przebiegu. Zatem podejście takie skutkuje zaniżeniem wyników zdrowotnych oraz zawyżeniem kosztów leczenia związanych z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych w przypadku stosowania tapentadolu IR. Uwzględnienie wymiotów/nudności można uznać za wystarczające do wykazania różnic w jakości życia, co wynika z bardzo istotnego wpływu tych zdarzeń (nudności i wymioty) na funkcjonowanie i jakość życia [30].

W analizie klinicznej wykazano, że ze stosowaniem tapentadolu IR wiąże się istotnie statystycznie mniejsza szansa wystąpienia zaparć w porównaniu z oksykodonom ER [6]. W zakresie występowania nudności lub wymiotów tapentadol IR również wykazał przewagę w porównaniu z oksykodonom ER, jednak różnica nie osiągnęła znamienności statystycznej. Zatem w niniejszej analizie przyjęto, że prawdopodobieństwa wystąpienia nudności i wymiotów będą identyczne w sytuacji stosowania tapentadolu IR oraz oksykodonu ER. W analizie klinicznej nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego dla oceny prawdopodobieństwa wystąpienia zaparć, zatem konserwatywnie (tj. na korzyść komparatora – morfiny IR) założono brak wystąpienia zaparć w sytuacji stosowania morfiny w ramach niniejszej analizy ekonomicznej. W analizie wrażliwości przyjęto dla MOR IR prawdopodobieństwa wystąpienia zaparć jak dla TAP IR.

Tabela 2 przedstawia przyjęte w analizie ekonomicznej prawdopodobieństwa wystąpienia nudności/wymiotów.

Tabela 2. Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych: nudności/wymioty

Parametr	Wartość parametru	Komentarz
Morfina: nudności/wymioty [% pacjentów]	17,6%	Na podstawie badania <i>Richards 2013</i> [19].
Tapentadol IR 50 mg vs morfina IR		
OR (iloraz szans dla porównania): morfina vs tapentadol 50 mg	0,26	Na podstawie analizy klinicznej (porównanie pośrednie: tapentadol 50 mg vs morfina 12 mg) [6].
RR (ryzyko względne dla porównania): morfina vs tapentadol 50 mg	0,30	W oparciu o równanie: $OR / ((1 - \text{prawdopodobieństwo.dla.morfiny}) + (\text{prawdopodobieństwo.dla.morfiny} * OR))$. <i>Zhang 1998</i> [24]
Tapentadol 50 mg: nudności/wymioty [% pacjentów]	5,3%	Obliczenia własne: prawdopodobieństwo wystąpienia w przypadku stosowania morfiny przemnożone przez RR.
Oksykodon ER	5,3%	Wartość jak dla tapentadolu IR (w związku z porównywalnym profilem bezpieczeństwa; brak istotnych statystycznie różnic [6]).

Parametr	Wartość parametru	Komentarz
Tapentadol IR 75 mg vs morfina IR		
OR (iloraz szans dla porównania): morfina vs tapentadol 75 mg	0,44	Na podstawie analizy klinicznej (porównanie pośrednie: tapentadol 75 mg vs morfina 12 mg) [6].
RR (ryzyko względne dla porównania): morfina vs tapentadol 75 mg	0,49	W oparciu o równanie: $OR / (1 - \text{prawdopodobieństwo.dla.morfiny}) + (\text{prawdopodobieństwo.dla.morfiny} * OR)$. Zhang 1998 [24]
Tapentadol 75 mg: nudności/wymioty [% pacjentów]	8,6%	Obliczenia własne: prawdopodobieństwo wystąpienia w przypadku stosowania morfiny przemnożone przez RR.
Oksykodon ER	8,6%	Wartość jak dla tapentadolu IR (w związku z porównywalnym profilem bezpieczeństwa; brak istotnych statystycznie różnic [6]).
Tapentadol IR 100 mg vs morfina IR		
OR (iloraz szans dla porównania): morfina vs tapentadol 100 mg	1,00	Przyjęto brak różnic; na podstawie analizy klinicznej (porównanie pośrednie: tapentadol 100 mg vs morfina 12 mg) [6].
RR (ryzyko względne dla porównania): morfina vs tapentadol 100 mg	1,00	W oparciu o równanie: $OR / (1 - \text{prawdopodobieństwo.dla.morfiny}) + (\text{prawdopodobieństwo.dla.morfiny} * OR)$. Zhang 1998 [24]
Tapentadol 100 mg: nudności/wymioty [% pacjentów]	17,6%	Obliczenia własne: prawdopodobieństwo wystąpienia w przypadku stosowania morfiny przemnożone przez RR.
Oksykodon ER	17,6%	Wartość jak dla tapentadolu IR (w związku z porównywalnym profilem bezpieczeństwa; brak istotnych statystycznie różnic [6]).

Tabela 3 przedstawia przyjęte w analizie ekonomicznej prawdopodobieństwa wystąpienia zapańc.

Tabela 3. Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych: zapanca

Parametr	Wartość parametru	Komentarz
OXY ER: zapanca [% pacjentów]	7,1%	Na podstawie badania Biondi 2013 (badanie włączone do metaanalizy, o największej liczbie pacjentów [37]). Badanie włączone do analizy klinicznej [6].
TAP IR vs OXY IR		
OR (iloraz szans dla porównania): TAP IR vs OXY ER	0,43	Na podstawie analizy klinicznej - metaanaliza wyników trzech badań RCT: Biondi 2013, Vorsanger 2013b, Vorsanger 2013a; elastyczny schemat dawkowania) [6].
RR (ryzyko względne dla porównania): TAP IR vs OXY ER	0,45	W oparciu o równanie: $OR / (1 - \text{prawdopodobieństwo.dla.morfiny}) + (\text{prawdopodobieństwo.dla.morfiny} * OR)$. Zhang 1998 [24]
TAP IR zapanca [% pacjentów]	3,2%	Obliczenia własne: prawdopodobieństwo wystąpienia w przypadku stosowania OXY ER przemnożone przez RR.
MOR IR zapanca [% pacjentów]	Nie uwzględniono	W analizie klinicznej nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego dla oceny prawdopodobieństwa wystąpienia zapańc, zatem konserwatywnie założono brak wystąpienia zapańc [6]. W analizie wrażliwości przyjęto wartość jak dla TAP IR.

1.2.3. Koszty jednostkowe tapentadolu IR

W poniższej tabeli przedstawiono składowe kosztów jednostkowych wnioskowanych opakowań produktu leczniczego Palexia®. Szczegółowe obliczenia przeprowadzono w analizie wpływu na budżet [7].

Tabela 4. Koszty jednostkowe wnioskowanych opakowań produktu leczniczego Palexia®

Element informacji o produkcie leczniczym /składowa wyznaczenia kosztu		Opis składowej		
Nazwa, postać i dawka produktu leczniczego	Palexia®, tabletki powlekane, 50 mg	Palexia®, tabletki powlekane, 75 mg	Palexia®, tabletki powlekane, 100 mg	
Zawartość opakowania jednostkowego	30 tabletek powlekanych	30 tabletek powlekanych	30 tabletek powlekanych	
Zawartość substancji czynnej	Każda tabletkę powlekana zawiera 50 mg tapentadolu (w postaci chlorowodorku)	Każda tabletkę powlekana zawiera 75 mg tapentadolu (w postaci chlorowodorku)	Każda tabletkę powlekana zawiera 100 mg tapentadolu (w postaci chlorowodorku)	
Liczba mg /opakowanie jednostkowe	1 500 mg	2 250 mg	3 000 mg	
Cena zbytu netto [PLN]	■	■	■	
Urzędowa cena zbytu (cena zbytu netto powiększona o podatek od towarów i usług 8%) [PLN]	■	■	■	
Cena hurtowa (urzędowa cena zbytu powiększona o marżę hurtową 5%) [PLN]	■	■	■	
Czy lek stanowi podstawę limitu?	■	■	■	
Cena detaliczna [PLN]	■	■	■	
Wysokość limitu finansowania [PLN]	■	■	■	
Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy	■	■	■	■
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	■	■	■	■
Kwota refundacji NFZ (bez uwzględnienia RSS) [PLN]	■	■	■	■
RSS – zwrot/opakowanie [PLN]	■	■	■	■
Koszt jednostkowy (za mg) – perspektywa pacjentów [PLN]	■	■	■	■
Koszt jednostkowy (za mg) – perspektywa NFZ [PLN]	z RSS	■	■	■
	bez RSS	■	■	■
Koszt jednostkowy (za mg) – perspektywa wspólna [PLN]	z RSS	■	■	■
	bez RSS	■	■	■

*zgodnie z art. 14 ust 1 pkt 3 Ustawy o refundacji [2]

1.2.4. Średnia dzienna dawka tapentadolu IR

W celu wyznaczenia wielkości średniej dziennej dawki tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu (produkt leczniczy Palexia®) posłużono się informacjami na temat mediany liczby podań tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu w każdej dobie randomizowanego badania klinicznego *Stegmann 2008* [12] (tj. 5 podań w 1. dobie i po 4 podania w dobie 2. i 3.). Uśredniając przytoczone wyżej wartości uzyskano dobową liczbę podań tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu. Po przyłożeniu jej do każdej z wnioskowanych dawek produktu leczniczego Palexia® (50 mg, 75 mg i 100 mg) otrzymano średnią dawkę tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu dla każdego opakowania wnioskowanego leku. W kolejnym kroku średnie dobowe dawki tapentadolu IR (50 mg, 75 mg i 100 mg) zważono uśrednionymi dla 3 lat udziałami poszczególnych wnioskowanych opakowań produktu leczniczego Palexia® w jego całkowitej prognozowanej sprzedaży [7]. Uzyskano w ten sposób średnią ważoną dzienną

dawkę tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu rozważaną w dalszej części analizy jako RDD. Szczegóły omawianych kalkulacji prezentuje Tabela 5. Uwzględniając średnie dobowe dawki tapentadolu IR (50 mg, 75 mg i 100 mg) zważono je uśrednionymi dla 3 lat udziałami poszczególnych wnioskowanych opakowań produktu leczniczego Palexia® w jego całkowitej prognozowanej sprzedaży [7]. Uzyskano w ten sposób średnią ważoną dzienną dawkę tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu rozważaną w dalszej części analizy jako RDD. Szczegóły omawianych kalkulacji zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 5. Kalkulacje uśrednionych dawek dobowych tapentadolu IR

	Średnia liczba podań/doba	Średnia dawka TAP IR/doba [mg]	Prognozowana na okres 3 lat liczba opakowań	Uśrednione 3-letnie udziały w całkowitej prognozowanej sprzedaży Palexia® [%]	Średnia ważona dzienna dawka TAP IR [mg]
Palexia®, 50 mg, 30 tabl. powlekanych	4,3*	216,7 (=50*4,3)	■	■	282,7
Palexia®, 75 mg, 30 tabl. powlekanych		325,0 (=75*4,3)	■	■	
Palexia®, 100 mg, 30 tabl. powlekanych		433,3 (=100*4,3)	■	■	

*wartość uśredniona w oparciu o dane na temat mediany liczby podań w każdej dobie badania Stegmann 2008 [12] $(=(5+4+4)/3)$.

Należy podkreślić, iż wyznaczona średnią ważoną dzienną dawką tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu (282,7 mg) mieści się w 3. kwintyli dawek zastosowanych w randomizowanych badaniach klinicznych Biondi 2013 [37] i Vorsanger 2013a [38] oraz w 4. kwintyli dawek przyjętych przez pacjentów w randomizowanym badaniu klinicznym Vorsanger 2013b [39] włączonych do analizy efektywności klinicznej [6].

Biorąc pod uwagę średnią dzienną dawkę tapentadolu IR (RDD) dokonano kalkulacji kosztu dziennej terapii z udziałem tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu (produkt leczniczy Palexia®) w zależności od rozważanego opakowania jednostkowego i poziomu odpłatności. Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 6. Koszty średniej dziennej dawki tapentadolu IR (produkt leczniczy Palexia®)

Dawkowanie TAP IR [mg]	Średnia dawka TAP IR/doba [mg]	Koszt/dzienna dawka TAP IR bez RSS [PLN]				Koszt/dzienna dawka TAP IR z RSS [PLN]			
		Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
50	■	■	■	■	■	■	■	■	■
75	■	■	■	■	■	■	■	■	■
100	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Średnie	■	■	■	■	■	■	■	■	■

1.2.5. Koszty jednostkowe morfiny IR

Koszty morfiny w postaci tabletek o niemodyfikowanym uwalnianiu wyznaczono w oparciu o koszty obecnie refundowanego produktu leczniczego Sevredol® zaczerpnięte z aktualnego Obwieszczenia MZ [10].

Tabela 7. Koszty jednostkowe morfiny w postaci tabletek o niemodyfikowanym uwalnianiu

Nazwa, postać i dawka leku	Wskazanie kliniczne	Zawartość opakowania [mg]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania/ opakowanie [PLN]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy /opakowanie [PLN]	Kwota refundacji/ opakowanie [PLN]	Koszt/mg substancji czynnej [PN]	
							Persp. NFZ	Persp. wspólna
Sevredol, tabl. powlekane, 20 mg, 60 tabl.	Ostry ból inny niż nowotworowy	1200	71,24	71,24	3,20 zł	68,04 zł	0,0567 zł	0,0594 zł
	Ostry ból nowotworowy				0,00 zł	71,24 zł	0,0594 zł	0,0594 zł

Średnią dawkę dzienną morfiny IR przyjęto w oparciu o informacje podane w publikacji *Richards 2013* [19] (Tabela 8).

Tabela 8. Kalkulacje średniej dawki dziennej morfiny IR

Badanie	Dawkowanie MOR IR [mg]	Średnia całkowita dawka MOR IR/48 h	Średnia dawka MOR IR /doba
<i>Richards 2013</i> [19]	12	92,4	46,2

W analizie ekonomicznej przyjęto średnią dobową dawkę morfiny IR na poziomie 46,2 mg. W analizie wpływu na budżet [7] za dzienną dawkę morfiny w postaci tabletek o niemodyfikowanym uwalnianiu przyjęto dawkę ekwiwalentną względem dawki tapentadolu IR. Zgodnie z wynikami badania *Etropolski 2010* [21] możliwa jest bezpośrednia konwersja dawek pomiędzy tapentadolem IR i tapentadolem o przedłużonym uwalnianiu (ER). W związku z powyższym posłużono się wyznaczonym w badaniu *Kress 2014* [22] przelicznikiem dawek tapentadolu ER na morfinę w postaci doustnej wynoszącym 2,5:1. Powyższy przelicznik stoi również w zgodności z danymi przedstawianymi przez polskiego eksperta w dziedzinie leczenia bólu (*Kocot-Kępska 2017* [23]) – około 2-3-krotnie słabszy efekt analgetyczny tapentadolu względem morfiny). Biorąc pod uwagę wyznaczoną rzeczywistą dzienną dawkę tapentadolu IR (produkt leczniczy *Palexia*®) wynoszącą 282,7 mg oraz przytoczony przelicznik TAP vs MOR 2,5:1 dokonano wyznaczenia ekwiwalentnej względem tapentadolu IR dziennej dawki morfiny w postaci tabletek o niemodyfikowanym uwalnianiu wynoszącej 113,06 mg.

W niniejszej analizie ekonomicznej przyjęto wartość mniejszą (z publikacji *Richards 2003* włączonej do analizy klinicznej), co jest założeniem konserwatywnym, potencjalnie zaniżającym koszty wynikające ze stosowania morfiny IR. Dawkę ekwiwalentną względem tapentadolu IR uwzględniono w ramach analizy wrażliwości.

1.2.6. Koszty jednostkowe oksykodonu ER

Koszty oksykodonu przyjęto w oparciu o dane zaczerpnięte z aktualnego Obwieszczenia MZ [10] oraz cen aptecznych w przypadku leków nierefundowanych (szczegóły oszacowań przedstawiono w analizie wpływu na budżet [7]).

Tabela 9. Koszty jednostkowe oksykodonu ER

Lek	Koszt/RDD [PLN]	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna (NFZ+pacjenci)
Oksykodon ER (tabletki)	4,75	5,57

Średnią rzeczywistą dzienną dawkę oksykodonu przyjęto na poziomie 75,38 mg [7].

1.2.7. Udział poszczególnych komparatorów w liczbie RDD, które odbierze tapentadol IR

Jako rezultaty dla komparatora uśrednionego obliczono rezultaty wynikające ze stosowania morfiny IR oraz oksykodonu ER ważone udziałem w liczbie RDD, które przejmie tapentadol IR od morfiny IR oraz oksykodonu ER.

Udział w liczbie RDD przejętych przez tapentadol IR od morfiny IR oraz oksykodonu ER obliczono w oparciu o prognozy uwzględnione w ramach analizy wpływu na budżet [7]. Na potrzeby niniejszej analizy oszacowano, że spośród RDD przejętych przez tapentadol IR, 41,83% RDD zostanie przejętych od oksykodonu ER, natomiast pozostałe 58,17% RDD zostanie przejęte od morfiny IR (Tabela 10).

Tabela 10. Udział w liczbie RDD przejętych przez tapentadol IR od morfiny IR oraz oksykodonu ER

	Udział jaki przejmie tapentadol IR: Ostry ból nowotworowy*	Udział jaki przejmie tapentadol IR: Ostry ból inny niż nowotworowy*	Liczba RDD jakie przejmie tapentadol IR: Ostry ból nowotworowy*	Liczba RDD jakie przejmie tapentadol IR: Ostry ból inny niż nowotworowy*	Liczba RDD jakie przejmie tapentadol IR: Łącznie*	Udziały*
Oksykodon ER (tabletki)	■	■	■	■	■	41,83%
Morfina IR (tabletki powlekane)	■	■	■	■	■	58,17%
Łączna średnioroczna liczba RDD	-	-	■	■	-	-
Udział w łącznej średniorocznej liczbie RDD	-	-	■	■	-	-

* średnia arytmetyczna z pierwszych 3. lat refundacji produktu leczniczego Palexia® (prognozy [7]).

Koszty jednostkowe tapentadolu IR oraz morfiny IR różnią się w zależności od rodzaju bólu, wobec czego konieczne było oszacowanie udziałów tapentadolu IR oraz morfiny IR w poszczególnych rodzajach bólu. Rzeczony udział wyznaczono w oparciu o prognozy uwzględnione w ramach analizy wpływu na budżet [7]. ■

■

■ (Tabela 11).

Tabela 11. Udział tapentadolu IR, morfiny IR oraz oksykodonu ER w poszczególnych rodzajach bólu

	Udział jaki przejmie tapentadol IR: Ostry ból nowotworowy*	Udział jaki przejmie tapentadol IR: Ostry ból inny niż nowotworowy*	Liczba RDD jakie przejmie tapentadol IR: Ostry ból nowotworowy*	Liczba RDD jakie przejmie tapentadol IR: Ostry ból inny niż nowotworowy*
Oksykodon ER (tabletki)	■	■	■	■
Morfina IR (tabletki powlekane)	■	■	■	■
Łączna średnioroczna liczba RDD*	■	■	-	-
Udział w łącznej średniorocznej liczbie RDD	■	■	-	-
Łącznie morfina IR + oksykodon ER	■	■	-	-
Udział rodzaju bólu	■	■	-	-

* średnia arytmetyczna z pierwszych 3. lat refundacji produktu leczniczego Palexia® (prognozy [7]).

1.2.8. Koszty jednostkowe leczenia zdarzeń niepożądanych (nudności, wymioty, zaparcia)

Na potrzeby oszacowania kosztów jednostkowych leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w niniejszej analizie ekonomicznej (nudności, wymioty, zaparcia) przeprowadzono przegląd polskich analiz kosztów leczenia tych zdarzeń niepożądanych.

W załączniku (rozdział 2.3, str. 62) przedstawiono strategię wyszukiwania polskich kosztów leczenia rozważanych zdarzeń niepożądanych.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono dwie publikacje: *Ługowska 2012* [25] i *MAHTA 2016* [27].

W publikacji *Ługowska 2012* zaprezentowano oszacowanie epidemiologiczne oraz analizę kosztów leczenia w warunkach polskich czerniaka w stadium zaawansowania III/IV. Analizę kosztów przeprowadzono w oparciu o wyniki badania ankietowego. W badaniu ankietowym wzięły udział cztery polskie ośrodki kliniczne, w których leczeni byli chorzy na czerniaka. W publikacji *Ługowska 2012* oszacowano koszty następujących zdarzeń niepożądanych występujących w 3. lub 4. stopniu nasilenia („grade” 3 lub 4): biegunka, ból głowy, ból stawów, neutropenia, nudności, wymioty i zmęczenie. Koszty wyznaczono z perspektywy NFZ. Koszty nudności i wymiotów w stopniu 3 („grade 3”) oszacowano na poziomie 2 860 zł; nie przedstawiono oszacowań dla innych stopni nasilenia nudności lub wymiotów. Publikacja *Ługowska 2012* przedstawia oszacowanie kosztów przypadające na 2012 rok. W niniejszej analizie nie aktualizowano tych kosztów.

W niniejszej analizie uwzględniono zdarzenia niepożądane sklasyfikowane w analizie klinicznej jako „TEAEs umiarkowane do poważnych”. Zdarzenia te w związku ze swym nasileniem, mogą wymagać interwencji medycznej (częste nudności lub wymioty poważnie wpływają na funkcjonowanie pacjenta [30]). Wobec powyższego przyjęto, że koszty z publikacji *Ługowska 2012* (oszacowane dla leczenia nudności i wymiotów występujących w stopniu 3) będą odpowiadać zdarzeniom niepożądanym zaczerpniętym z analizy klinicznej.

Koszty leczenia zaparcia przyjęto w oparciu o oszacowania z analizy ekonomicznej *MAHTA 2016* [27]. W analizie ekonomicznej *MAHTA 2016* przedstawiono oszacowanie leczenia zaparć z wykorzystaniem środków przeczyszczających. Oszacowanie wskazuje, że koszt środków przeczyszczających kształtuje się na poziomie 4,42 zł; koszt ten dotyczy leków stosowanych raz w tygodniu, z uwzględnieniem następujących leków: makrogole, bisakodyl, pikosiarczan sodu, senes, laktuloza, doodbytnicze środki przeczyszczające. Jednocześnie odnotowano, że stosowany może być również bromek metylonatreksonu (produkt leczniczy Relistor®), z zaznaczeniem, że powinien on być stosowany głównie w leczeniu pacjentów onkologicznych. Tygodniowy koszt leczenia zaparć z zastosowaniem bromku metylonatreksonu oszacowano na 562,47 zł, co w przeliczeniu na 3-dniowy horyzont niniejszej analizy ekonomicznej, odpowiadałby kwocie 241,06 zł (obliczone jako: $562,47 \text{ zł} \times 3 \text{ dni} / 7 \text{ dni}$). Wymienione powyżej kwoty dotyczące środków przeczyszczających byłyby pokrywane w całości przez pacjentów [27]. W niniejszej analizie ekonomicznej przyjęto, że w przypadku pacjentów z bólem innym niż nowotworowy koszt środków przeczyszczających wyniesie 4,42 zł, natomiast w przypadku pacjentów z bólem nowotworowym koszt środków przeczyszczających wyniesie 241,06 zł. Uwzględniając udział pacjentów według rodzaju bólu (tj. ból inny niż nowotworowy albo ból nowotworowy; zobacz Tabela 10 na str. 22), średni koszt środków przeczyszczających w niniejszej analizie przyjęto na poziomie 150,52 zł (obliczone jako: $(562,47 \text{ zł} \times 3 \text{ dni} / 7 \text{ dni}) \times 61,74\% + 4,42 \text{ zł} \times 38,26 \text{ zł}$). W analizie *MAHTA 2016* [27] przyjęto zerowe koszty podania leków. W niniejszej analizie przyjęto, że środki przeczyszczające zostaną wykupione przez pacjenta na podstawie recepty otrzymanej przez niego w trakcie wizyty ambulatoryjnej (w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej). Koszt jednej wizyty przyjęto na poziomie 33 zł, tj. na poziomie wyceny świadczenia „W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu” [28].

Tabela 12 przedstawia jednostkowe koszty leczenia zdarzeń niepożądanych przyjęte w analizie ekonomicznej.

Tabela 12. Jednostkowe koszty leczenia zdarzeń niepożądanych przyjęte w analizie ekonomicznej

Zdarzenie niepożądane	Koszt jednostkowy leczenia zdarzenia niepożądanego	Źródło danych
Nudności/wymiotów	perspektywa NFZ: 2 860 zł perspektywa NFZ+pacjent: 2 860 zł	Ługowska 2012 [25]
Zaparcia	perspektywa NFZ: 33,00 zł perspektywa NFZ+pacjent: 183,52 zł	MAHTA 2016 [27], Zarządzenia Prezesa NFZ 64/2018/DSOZ [28]

1.2.1. Użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu

Zgodnie z Wytocznymi AOTMiT oraz Wymaganiami minimalnymi w ramach niniejszej analizy ekonomicznej przeprowadzono przegląd systematyczny użyteczności dotyczących stanów wyróżnionych w modelu. Wyszukiwanie przeprowadzono w bazach medycznych Medline przez PubMed i Cochrane. W modelu rozważono dwa stany: 3-dniowa terapia bez wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz 3-dniowa terapia z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych (nudności/wymioty i zaparcia).

Strategię wyszukiwania użyteczności w bazach PubMed i Cochrane oraz diagram opisujący wyniki wyszukiwania przedstawiono w załączniku (rozdział 2.2.)

Odnalezione w wyniku zastosowanej strategii wyszukiwania pozycje poddano wstępnej ocenie na podstawie tytułów i streszczeń. W następnym etapie oceniono prace na podstawie pełnych tekstów (do etapu oceny pełnych tekstów włączono prace, dla których abstrakty wskazywały, że pełne teksty mogą zawierać użyteczności dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu). Na poszczególnych etapach wyszukiwania wyłączano duplikaty, postery oraz publikacje w innych językach niż polski i angielski. W procesie selekcji odnalezionych publikacji analizowanych w postaci pełnych tekstów kierowano się następującymi kryteriami wykluczenia badań:

- brak bezpośrednich wartości użyteczności,
- użyteczności nieadekwatne do rozważanych w analizie stanów zdrowia.

Ostatecznie do analizy włączona została 1 publikacja: Schmier 2002.

W pracy Schmier 2002 przedstawiono wyniki oceny preferencji dla wyników leczenia bólu u pacjentów z przewlekłym bólem nowotworowym albo innym niż nowotworowy. Badanie zostało przeprowadzone wśród pacjentów z przewlekłym bólem innym niż nowotworowy (96 pacjentów z ośrodków medycznych w Kanadzie, USA i Australii) oraz przewlekłym bólem nowotworowym (25 pacjentów z ośrodków medycznych w Kanadzie). Autorzy badania zdefiniowali stany mogące wystąpić w trakcie leczenia przeciwbólowego, z uwzględnieniem możliwości wystąpienia zdarzeń niepożądanych, różnego stopnia nasilenia zdarzeń niepożądanych, różnego stopnia kontrolowania bólu oraz różnej drogi podania leku przeciwbólowego. Badani wypełnili ankietę przedstawioną w formie aplikacji komputerowej. Ankietę przeprowadzono zgodnie z metodologią „Adaptive Conjoint Analysis (ACA)”. Analiza typu „Conjoint” służy ocenie preferencji badanych w zakresie ściśle zdefiniowanych stanów. Tabela 13 przedstawia użyteczności w terapii doustnej leczenia bólu podane w publikacji Schmier 2002.

Tabela 13. Użyteczności w terapii doustnej leczenia bólu: Schmier 2002

Stan według wystąpienia zdarzeń niepożądanych i stopnia ciężkości zdarzenia niepożądanego	Poziom kontroli bólu (w skali terapii 14-dniowej)				
	0 dni bólu przebijającego	3 dni bólu przebijającego	6 dni bólu przebijającego	9 dni bólu przebijającego	12 dni bólu przebijającego
Brak zdarzeń niepożądanych	0,88	0,83	0,77	0,73	0,65
Zaparcia					

Poziom kontroli bólu (w skali terapii 14-dniowej)					
Stan według wystąpienia zdarzeń niepożądanych i stopnia ciężkości zdarzenia niepożądanego	0 dni bólu przebijającego	3 dni bólu przebijającego	6 dni bólu przebijającego	9 dni bólu przebijającego	12 dni bólu przebijającego
Łagodny	0,81	0,73	0,66	0,59	0,50
Umiarkowany	0,74	0,65	0,57	0,50	0,41
Ciężki	0,57	0,46	0,37	0,31	0,24
Obniżenie sprawności mentalnej („mental cloudiness”)					
Łagodny	0,74	0,64	0,56	0,48	0,40
Umiarkowany	0,66	0,56	0,47	0,39	0,31
Ciężki	0,47	0,37	0,28	0,23	0,17
Zmiany nastroju					
Łagodny	0,72	0,62	0,53	0,45	0,37
Umiarkowany	0,63	0,53	0,44	0,36	0,29
Ciężki	0,44	0,34	0,26	0,21	0,16
Nudności					
Łagodny	0,77	0,68	0,59	0,52	0,44
Umiarkowany	0,69	0,59	0,50	0,43	0,34
Ciężki	0,51	0,40	0,32	0,26	0,21
Niewydolność oddechowa					
Łagodny	0,72	0,62	0,54	0,46	0,37
Umiarkowany	0,63	0,53	0,55	0,37	0,29
Ciężki	0,44	0,35	0,26	0,22	0,16
Pocenie się					
Łagodny	0,84	0,74	0,67	0,60	0,52
Umiarkowany	0,76	0,66	0,58	0,51	0,43
Ciężki	0,59	0,48	0,39	0,33	0,27
Wymioty					
Łagodny	0,72	0,62	0,53	0,45	0,37
Umiarkowany	0,63	0,52	0,44	0,36	0,28
Ciężki	0,44	0,34	0,26	0,21	0,16

W modelu dla stanu „Brak zdarzeń niepożądanych” w analizie podstawowej przyjęto użyteczność w stanie bez zdarzeń niepożądanych przy braku odczuwania bólu przebijającego. W analizie wrażliwości minimum przyjęto na poziomie użyteczności w stanie bez zdarzeń niepożądanych przy 3-dniowym odczuwaniu bólu przebijającego; wartość maksymalną przyjęto na poziomie wartości z analizy podstawowej.

Dla stanu uwzględniającego wystąpienie zdarzeń niepożądanych w analizie podstawowej przyjęto użyteczność w stanie, w którym nie wystąpił ból przebijający i wystąpiły poszczególne zdarzenia niepożądane (nudności/wymioty albo zaparcia) w stopniu umiarkowanym („*moderate*”). W analizie wrażliwości wartość minimum przyjęto na poziomie użyteczności w stanie, w którym miał miejsce 3-dniowy ból przebijający i wystąpiły poszczególne zdarzenia niepożądane w stopniu ciężkim („*severe*”); wartość maksimum przyjęto na poziomie użyteczności w stanie, w którym nie wystąpił ból przebijający i wystąpiły poszczególne zdarzenia niepożądane w stopniu łagodnym („*mild*”).

1.3. Ustawowa wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość

Próg opłacalności jest maksymalnym akceptowanym kosztem uzyskania dodatkowej jednostki wyniku zdrowotnego.

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 oraz wyrobów medycznych [2] podstawą szacowania prognozy 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 Obwieszczeniu Prezesa GUS z dnia 31 października 2017 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2013-2015 ogłoszono szacunek wartości PKB na jednego mieszkańca na poziomie całego kraju w wysokości 44 838 PLN [8].

W związku z powyższym wysokość prognozy kosztu uzyskania dodatkowego roku życia (oraz roku życia skorygowanego o jakość) obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 134 514 PLN/QALY (3 x 44 838 PLN).

1.4. Zestawienie parametrów wejściowych modelu

Tabela 14 przedstawia wykaz parametrów wejściowych do modelu, ich wartości w analizie podstawowej, wartości w deterministycznej analizie wrażliwości oraz rozkłady prawdopodobieństwa przyjęte w probabilistycznej analizie wrażliwości. Przedstawiono również komentarze i uzasadnienia przyjętych wartości i założeń.

Tabela 14. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w deterministycznej analizie wrażliwości	Wartość w probabilistycznej analizie wrażliwości	Komentarz/uzasadnienie przyjętych wartości i założeń
Parametry kosztowe				
Koszt średni dobowej dawki tapentadolu IR	Zobacz rozdział 1.2.4, str. 19.	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto produktu leczniczego Palexia® (tapentadol IR).
Udziały poszczególnych dawek produktu leczniczego Palexia® po wprowadzeniu jego refundacji	<p>Wariant 1</p> <p>Wariant 2</p> <p>Wariant 3</p>	<p>Wariant 1</p> <p>Wariant 2</p> <p>Wariant 3</p>	Nie wprowadzono	Analiza podstawowa: Na podstawie analizy wpływu na budżet [7] Analiza wrażliwości: rozważano wartości alternatywne (założenia własne) w celu oceny wpływu udziałów na wyniki analizy ekonomicznej (Wycyżne AOTMiT dopuszczają możliwość testowania arbitralnych założeń [1]).
Średnia dobowo liczba podań tapentadolu IR	4,33 tabl. / dobę (dotyczy każdej z dawek: 50 mg, 75 mg, 100 mg)	minimum: 4 tabl. / dobę maksimum: 6 tabl. / dobę	Rozkład trójkątny. Parametry rozkładu minimum: 4; maksimum: 6; wartość najbardziej prawdopodobna: 4,33	Analiza podstawowa: dla dawek 50 mg i 100 mg w oparciu o publikację Stegmann 2008 [12] (średnia z median z trzech dni terapii: 5 dawek w 1. dniu, 4 dawki w 2. dniu oraz 4 dawki w 3. dniu. Dla dawki 75 mg przyjęto wartość jak dla dawek 50 mg i 100 mg. Analiza wrażliwości: dopuszczalny zakres dawkowania z badania Stegmann 2008 [12]: 1 tabletka co 4 do 6 godzin.
Koszt średni dobowej dawki morfiny IR	Tabela 7, str. 21.	minimum: 0,5 x koszt z analizy podstawowej maksimum: 1,5 x koszt z analizy podstawowej	Rozkład trójkątny. Parametry rozkładu minimum: 0,5 x koszt z analizy podstawowej; maksimum: 1,5 x koszt z analizy podstawowej; wartość najbardziej prawdopodobna: wartość z analizy podstawowej	Analiza podstawowa: koszty morfiny w postaci tabletek o nie-modyfikowanym uwalnianiu wyznaczono w oparciu o koszty obecnie refundowanego produktu leczniczego Sevredol® zacierpięte z aktualnego Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych [10]. Analiza wrażliwości: rozważano wartości alternatywne (założenia własne) w celu oceny wpływu kosztu morfiny IR na wyniki analizy ekonomicznej (Wycyżne AOTMiT dopuszczają możliwość testowania arbitralnych założeń [1]).

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w deterministycznej analizie wrażliwości	Wartość w probabilistycznej analizie wrażliwości	Komentarz/uzasadnienie przyjętych wartości i założeń
Koszt średniej dobowej dawki oksykodonu ER	Tabela 9, str. 21.	Nie modyfikowano.	Nie wprowadzono	Koszty oksykodonu przyjęto w oparciu o dane zaczerpnięte z aktualnego Obwieszczenia MZ [10] oraz cen aptecznych w przypadku leków nierefundowanych (szczegóły oszacowań przedstawiono w analizie wpływu na budżet [7]).
Średnia dobowa dawka morfiny IR	46,2 mg /dobę	minimum: wartość z analizy podstawowej maksimum: 114,71 mg /dobę	Rozkład trójkątny. Parametry rozkładu minimum: 46,2; maksimum: 114,71; wartość najbardziej prawdopodobna: 46,2	Analiza podstawowa: w oparciu o publikację <i>Stegmann 2008</i> [12] Analiza wrażliwości: przyjęto dawkę ekwiwalentyczną względem tapentadolu IR (iloraz: 286,8 mg tapentadolu IR / 2,5). Przelicznik dawek tapentadolu IR vs morfiny IR przyjęto w oparciu o dane z piśmiennictwa: <i>Etopolski 2010</i> [21], <i>Kress 2014</i> [22], <i>Kocot-Kępska 2017</i> [23].
Koszty jednostkowe leczenia zdarzeń niepożądanych: nudności/wymioty	perspektywa NFZ: 2 860 zł perspektywa NFZ+pacjent: 2 860 zł	minimum: 0,75 × koszt z analizy podstawowej maksimum: 1,25 × koszt z analizy podstawowej	Rozkład trójkątny. Parametry rozkładu minimum: 0,75 × koszt z analizy podstawowej; maksimum: 1,25 × koszt z analizy podstawowej; wartość najbardziej prawdopodobna: wartość z analizy podstawowej	Analiza podstawowa: w oparciu o publikację <i>Ługowska 2012</i> [25] (publikacja odnaleziona w ramach przeglądu polskich kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych). Koszt dotyczy leczenia nudności i wymiotów występujących w stopniu nasilenia 3. Koszt wyznaczono z perspektywy NFZ. Analiza wrażliwości: rozważano wartości alternatywne (założenia własne) w celu oceny wpływu kosztu na wyniki analizy ekonomicznej (<i>Wytyczne AOTMiT</i> dopuszczają możliwość testowania arbitralnych założeń [1]).
Koszty jednostkowe leczenia zdarzeń niepożądanych: zaparcia	perspektywa NFZ: 33,00 zł perspektywa NFZ+pacjent: 183,52 zł	minimum: 0,75 × koszt z analizy podstawowej maksimum: 1,25 × koszt z analizy podstawowej	Rozkład trójkątny. Parametry rozkładu minimum: 0,75 × koszt z analizy podstawowej; maksimum: 1,25 × koszt z analizy podstawowej; wartość najbardziej prawdopodobna: wartość z analizy podstawowej	<i>MAHTA 2016</i> [27], <i>Zarządzenia Prezesa NFZ 64/2018/DSOZ</i> [28]. Analiza wrażliwości: rozważano wartości alternatywne (założenia własne) w celu oceny wpływu kosztu na wyniki analizy ekonomicznej (<i>Wytyczne AOTMiT</i> dopuszczają możliwość testowania arbitralnych założeń [1]).
<i>Użyteczności stanów zdrowia</i>				
Użyteczność w stanie: Brak zdarzeń niepożądanych	0,88	minimum: 0,83 maksimum: 0,88	Rozkład trójkątny. Parametry rozkładu minimum: 0,83; maksimum: 0,88; wartość najbardziej prawdopodobna: 0,88	Analiza podstawowa: <i>Schmier 2002</i> ; użyteczność w stanie bez zdarzeń niepożądanych przy braku odczuwania bólu przebiegającego. Analiza wrażliwości: <i>Schmier 2002</i> ; minimum na poziomie użyteczności w stanie bez zdarzeń niepożądanych przy 3-dniowym odczuwaniu bólu przebiegającego; wartość maksymalna: jak w analizie podstawowej.

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w deterministycznej analizie wrażliwości	Wartość w probabilistycznej analizie wrażliwości	Komentarz/uzasadnienie przyjętych wartości i założeń
Użyteczność w stanie: nudności/wymioty	0,69	minimum: 0,40 maksimum: 0,77	Rozkład trójkątny. Parametry rozkładu minimum: 0,40; maksimum: 0,77; wartość najbardziej prawdopodobna: 0,69	Analiza podstawowa: <i>Schnier 2002</i> ; użyteczność w stanie, w którym nie wystąpił ból przebiegający i wystąpiły nudności w stopniu umiarkowanym („ <i>moderate</i> ”). Analiza wrażliwości: <i>Schnier 2002</i> ; minimum: użyteczność w stanie, w którym miał miejsce 3-dniowy ból przebiegający i wystąpiły nudności w stopniu ciężkim („ <i>severe</i> ”); maksimum: użyteczność w stanie, w którym nie wystąpił ból przebiegający i wystąpiły nudności w stopniu łagodnym („ <i>mild</i> ”).
Użyteczność w stanie: zaparcia	0,74	minimum: 0,57 maksimum: 0,81	Rozkład trójkątny. Parametry rozkładu minimum: 0,57; maksimum: 0,81; wartość najbardziej prawdopodobna: 0,74	Analiza podstawowa: <i>Schnier 2002</i> ; użyteczność w stanie, w którym nie wystąpił ból przebiegający i wystąpiły zaparcia w stopniu umiarkowanym („ <i>moderate</i> ”). Analiza wrażliwości: <i>Schnier 2002</i> ; minimum: użyteczność w stanie, w którym miał miejsce 3-dniowy ból przebiegający i wystąpiły zaparcia w stopniu ciężkim („ <i>severe</i> ”); maksimum: użyteczność w stanie, w którym nie wystąpił ból przebiegający i wystąpiły zaparcia w stopniu łagodnym („ <i>mild</i> ”).
Parametry kliniczne				
Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych nudności/wymioty: morfina IR	17,6% (31 pacjentów, u których wystąpiły nudności; spośród 176 leczonych pacjentów)	13,1% (23 pacjentów, u których wystąpiły wymioty; spośród 176 leczonych pacjentów)	Rozkład beta Parametry rozkładu: $\alpha=31$; $\beta = 176-31$	Analiza podstawowa: występowanie nudności, na podstawie badania <i>Richards 2013</i> [19]. Analiza wrażliwości: uwzględniono występowanie wymiotów, na podstawie badania <i>Richards 2013</i> [19].
OR (iloraz szans dla porównania): morfina vs tapentadol 50 mg	0,26	minimum: 0,14 maksimum: 0,51	Rozkład log-normalny Parametry rozkładu: średnia= $\ln(\text{wartość podstawowa})$; $SE=(\ln(\text{maksimum}) - \ln(\text{minimum}))/((2 \times 1,96)$	Analiza podstawowa: na podstawie analizy klinicznej (porównanie pośrednie: tapentadol 50 mg vs morfina 12 mg) [6]. Analiza wrażliwości: 95% CI uzyskany w analizie klinicznej [6].
OR (iloraz szans dla porównania): morfina vs tapentadol 75 mg	0,44	minimum: 0,23 maksimum: 0,87	Rozkład log-normalny Parametry rozkładu: średnia= $\ln(\text{wartość podstawowa})$; $SE=(\ln(\text{maksimum}) - \ln(\text{minimum}))/((2 \times 1,96)$	Analiza podstawowa: na podstawie analizy klinicznej (porównanie pośrednie: tapentadol 75 mg vs morfina 12 mg) [6]. Analiza wrażliwości: 95% CI uzyskany w analizie klinicznej [6].
OR (iloraz szans dla porównania): morfina vs tapentadol 100 mg	1,00	minimum: 0,22 maksimum: 1,40	Rozkład log-normalny Parametry rozkładu: średnia= $\ln(\text{wartość podstawowa})$; $SE=(\ln(\text{maksimum}) - \ln(\text{minimum}))/((2 \times 1,96)$	Analiza podstawowa: przyjęto brak różnic; na podstawie analizy klinicznej (porównanie pośrednie: tapentadol 100 mg vs morfina 12 mg) [6]. Analiza wrażliwości: 95% CI uzyskany w analizie klinicznej [6].

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w deterministycznej analizie wrażliwości	Wartość w probabilistycznej analizie wrażliwości	Komentarz/uzasadnienie przyjętych wartości i założeń
Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych zaparcia: OXY ER	7,1% (23 pacjentów, u których wystąpiły zaparcia; spośród 234 leczonych pacjentów)	7% (3 pacjentów, u których wystąpiły zaparcia; spośród 43 leczonych pacjentów)	Rozkład beta Parametry rozkładu: $\alpha=23$; $\beta = 234-23$	Na podstawie badania <i>Biondi 2013</i> (badanie włączone do metaanalizy, o największej liczbie pacjentów [37]). Badanie włączono do analizy klinicznej [6]. W analizie wrażliwości: w oparciu o dane z badania <i>Vorsanger 2013b</i> [39].
OR (iloraz szans dla porównania): TAP IR vs OXY IR	0,43	minimum: 0,26 maksimum: 0,71	Rozkład log-normalny Parametry rozkładu: $\text{średnia}=\ln(\text{wartość podstawowa})$; $\text{SE}=(\ln(\text{maksimum}) - \ln(\text{minimum}))/(\sqrt{2} \times 1,96)$	Analiza podstawowa: na podstawie analizy klinicznej - metaanaliza wyników trzech badań RCT: <i>Biondi 2013</i> , <i>Vorsanger 2013b</i> , <i>Vorsanger 2013a</i> ; elastyczny schemat dawkowania [6]. Analiza wrażliwości: 95% CI uzyskany w analizie klinicznej [6].
Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych zaparcia: morfina IR	nie uwzględniono	Wartość jak dla TAP IR	Rozkład jednostajny: minimum: 0% maksimum: wartość jak dla TAP IR	W analizie klinicznej [6] nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego dla oceny prawdopodobieństwa wystąpienia zaparcia, zatem konserwatywnie założono brak wystąpienia zaparcia. W analizie wrażliwości przyjęto wartość jak dla TAP IR.
Pozostałe parametry				
Perspektywa	NFZ, wspólna (NFZ+pacjent)	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Perspektywa determinowana jest przez <i>Wymagania minimalne</i> [3] oraz <i>Wytyczne AOTMIT</i> [1].
Horyzont czasowy	3 dni	Minimum: 1 dzień Maksimum: 5 dni	Rozkład trójkątny. Parametry rozkładu minimum: 1; maksimum: 5; wartość najbardziej prawdopodobna: 3	W analizie podstawowej przyjęto horyzont czasowy z badania <i>Daniels 2009a</i> [13]. W analizie wrażliwości rozważano wartości alternatywne (założenia własne) w celu oceny wpływu horyzontu na wyniki analizy ekonomicznej (Wytyczne AOTMIT dopuszczają możliwość testowania arbitralnych założeń [1]).
Stopa dyskontowa	Koszty, wyniki zdrowotne: 0%	Nie dotyczy	Nie dotyczy	W przypadku horyzontu krótszego niż 1 rok dyskontowanie nie powinno być zastosowane. Zgodnie z <i>Wymaganiami minimalnymi</i> [3] oraz z <i>Wytycznymi AOTMIT</i> [1].
Próg opłacalności	134 514 PLN/QALY	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Wartość ustalona urzędowo [2,3,8].

1.5. Wyniki analizy

1.5.1. Zestawienie kosztów i konsekwencji (wyników zdrowotnych)

Zestawienie kosztów i konsekwencji obejmuje przedstawienie kosztów oraz wyników zdrowotnych porównywalnych terapii (tapentadol IR vs komparator uśredniony). Przedstawione wartości dotyczą leczenia jednego „uśrednionego” pacjenta w horyzoncie czasowym analizy (3 dni).

Tabela 15. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych; analiza ekonomiczna tapentadol IR vs komparator uśredniony.

Parametr	Perspektywa NFZ						Perspektywa wspólna					
	wyniki z RSS			wyniki bez RSS			wyniki z RSS			wyniki bez RSS		
	Tapentadol IR	Komparator uśredniony	Różnica	Tapentadol IR	Komparator uśredniony	Różnica	Tapentadol IR	Komparator uśredniony	Różnica	Tapentadol IR	Komparator uśredniony	Różnica
<i>Koszty</i>												
Koszty całkowite [PLN]	401,74			253,59	401,74	-148,15	407,25			280,17	407,25	-127,08
Koszty leku [PLN]	10,75			20,66	10,75	9,91	11,78			42,44	11,78	30,66
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych [PLN]	232,94	391,00	-158,06	232,94	391,00	-158,06	237,72	395,47	-157,74	237,72	395,47	-157,74
<i>Wyniki zdrowotne</i>												
Lata życia skorygowane o jakość [QALY]	0,00706	0,00698	0,00008	0,00706	0,00698	0,00008	0,00706	0,00698	0,00008	0,00706	0,00698	0,00008
Dni życia skorygowane o jakość	2,58	2,55	0,03	2,58	2,55	0,03	2,58	2,55	0,03	2,58	2,55	0,03

Leczenie jednego pacjenta w horyzoncie 3 dni wiąże się z uzyskaniem 0,00706 QALY w przypadku zastosowania tapentadolu IR oraz 0,00698 QALY w przypadku aktualnej praktyki (komparator uśredniony). W przeliczeniu na dni powyższe wartości wynoszą, odpowiednio: 2,58 dnia skorygowanego o jakość życia w przypadku stosowania tapentadolu IR oraz 2,55 dnia skorygowanego o jakość życia w przypadku aktualnej praktyki. W porównaniu z aktualną praktyką zastosowanie tapentadolu IR pozwala osiągnąć dodatkowe 0,03 dnia skorygowanego o jakość w horyzoncie 3 dni. Różnica w wynikach zdrowotnych wynika z mniejszego prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych (nudności, wymioty oraz zaparcia) w przypadku stosowania tapentadolu IR.

Różnice w prawdopodobieństwie wystąpienia zdarzeń niepożądanych przekładają się również na różnice w kosztach leczenia zdarzeń niepożądanych przypadających na jednego „uśrednionego” pacjenta w horyzoncie 3-dniowej terapii bólu ostrego. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych z perspektywy NFZ oszacowano na poziomie 233 zł w przypadku stosowania tapentadolu IR oraz 391 zł w przypadku aktualnej praktyki klinicznej. Z perspektywy NFZ+pacjent koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oszacowano na 238 zł w przypadku stosowania tapentadolu IR oraz 395 zł w przypadku aktualnej praktyki klinicznej. Z każdej z perspektyw ekonomicznych zastosowanie tapentadolu IR zmniejsza koszty leczenia zdarzeń niepożądanych o 158 zł.

Koszty 3-dniowej terapii tapentadolem IR kształtują się na nieznacznie wyższym poziomie w porównaniu z kosztami 3-dniowej terapii komparatorem uśrednionym: w przypadku perspektywy NFZ koszty są wyższe o około 10 zł, natomiast w przypadku perspektywy NFZ+pacjent koszty są wyższe o około 30 zł.

1.5.2. Analiza podstawowa

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent). Przedstawione wartości dotyczą leczenia jednego „uśrednionego” pacjenta w horyzoncie czasowym analizy (3 dni).

Tabela 16. Wyniki analizy podstawowej; tapentadol IR vs komparator uśredniony.

Kategoria wyniku	Perspektywa NFZ				Perspektywa wspólna			
	wyniki z RSS		wyniki bez RSS		wyniki z RSS		wyniki bez RSS	
	Tapentadol IR	Komparator uśredniony	Tapentadol IR	Komparator uśredniony	Tapentadol IR	Komparator uśredniony	Tapentadol IR	Komparator uśredniony
Koszt leczenia	██████	401,74 zł	253,59 zł	401,74 zł	██████	407,25 zł	280,17 zł	407,25 zł
Koszt inkrementalny	██████		-148,15 zł		██████		-127,08 zł	
Efekt [QALY]	0,00706	0,00698	0,00706	0,00698	0,00706	0,00698	0,00706	0,00698
Efekt inkrementalny [QALY]	0,00008		0,00008		0,00008		0,00008	
Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności ICUR	██████		-1 766 758 zł		██████		-1 515 489 zł	
Wnioski z analizy ekonomicznej	Tapentadol IR jest terapią dominującą, gdyż generuje mniejsze koszty oraz większe efekty zdrowotne (QALY) w porównaniu z komparatorem uśrednionym.							

Trzydniowa terapia tapentadolem IR w porównaniu z praktyką aktualną (komparator uśredniony) wiąże się z mniejszymi kosztami oraz wyższymi wynikami zdrowotnymi (lata życia skorygowane o jakość, QALY). Wobec powyższego terapię tapentadolem IR należy uznać za terapię dominującą nad komparatorem uśrednionym.

W wynikach analizy ekonomicznej wyrażonych kosztem uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu aktualnej praktyki przez (komparator uśredniony) przez tapentadol IR, wyniki kształtowały się następująco:

- z perspektywy NFZ w wariancie z RSS i w wariancie bez RSS koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wyniósł -1,8 mln zł/QALY, co oznacza, że uzyskanie jednego dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wiąże się z oszczędnościami rzędu 1,8 mln zł;
- z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) w wariantach z RSS i bez RSS koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wyniósł -1,5 mln zł/QALY, co oznacza, że uzyskanie jednego dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wiąże się z oszczędnościami rzędu 1,5 mln zł.

W każdej z perspektyw (NFZ/NFZ+pacjent) oraz w każdym wariancie RSS (z RSS/bez RSS dla produktu leczniczego Palexia®) koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość nie przekroczył ustawowej wysokości progu opłacalności (134 514 zł/QALY), zatem należy uznać, że terapia tapentadolem IR jest terapią opłacalną.

1.5.3. Deterministyczna analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości, w ramach której testowano skrajne wartości parametrów analizy.

Tabela 17 oraz wykresy następujące po tej tabeli (Wykres 1, Wykres 2, Wykres 3, Wykres 4) przedstawiają wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. Przedstawione wyniki dotyczą leczenia jednego „uśrednionego” pacjenta w horyzoncie czasowym analizy (3 dni).

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości potwierdzają stabilność wniosków analizy podstawowej: dla każdej zmiany wartości przetestowanej w deterministycznej analizie wrażliwości terapia tapentadolem IR była terapią dominującą nad aktualną praktyką (komparator uśredniony), gdyż generowała większe wyniki zdrowotne przy jednoczesnym generowaniu mniejszych kosztów.

Tabela 17. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości

Parametr	Obliczenia dla wartości minimalnej parametru						Obliczenia dla wartości maksymalnej parametru						
	Tapentadol IR		Komparator uśredniony		Tapentadol IR vs komparator uśredniony		Tapentadol IR		Komparator uśredniony		Tapentadol IR vs komparator uśredniony		
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	ICUR [PLN/QALY]
perspektywa NFZ, wariant z RSS													
horyzont czasowy [dni]	0,0024	134,57 zł	0,0023	0,0000			0,0118	668,92 zł	0,0116			0,0001	
Średnia liczba podań dawki 50 mg / dzień	0,0071	401,74 zł	0,0070	0,0001			0,0071	401,74 zł	0,0070			0,0001	
Średnia liczba podań dawki 75 mg / dzień	0,0071	401,74 zł	0,0070	0,0001			0,0071	401,74 zł	0,0070			0,0001	
Średnia liczba podań dawki 100 mg / dzień	0,0071	401,74 zł	0,0070	0,0001			0,0071	401,74 zł	0,0070			0,0001	
Udziały poszczególnych opakowań produktu Palexia: wariant 1	0,0071	401,74 zł	0,0070	0,0001			0,0071	386,50 zł	0,0070			0,0001	
Udziały poszczególnych opakowań produktu Palexia: wariant 2	0,0071	401,74 zł	0,0070	0,0001			0,0070	414,41 zł	0,0070			0,0001	
Udziały poszczególnych opakowań produktu Palexia: wariant 3	0,0071	401,74 zł	0,0070	0,0001			0,0070	429,65 zł	0,0070			0,0001	
Średnia dawka MOR IR /doza	0,0071	401,74 zł	0,0070	0,0001			0,0071	408,67 zł	0,0070			0,0001	
Koszt/dzienna dawka morfiny	0,0071	399,35 zł	0,0070	0,0001			0,0071	404,14 zł	0,0070			0,0001	
Koszt jednostkowy leczenia nudności/wymiotów	0,0071	304,24 zł	0,0070	0,0001			0,0071	499,25 zł	0,0070			0,0001	
Koszt jednostkowy leczenia zaparcí	0,0071	401,50 zł	0,0070	0,0001			0,0071	407,31 zł	0,0070			0,0001	
Użyteczność w stanie: Brak zdarzeń niepożądanych	0,0067	401,74 zł	0,0066	0,0001			0,0071	401,74 zł	0,0070			0,0001	
Użyteczność w stanie: Nudności/wymioty	0,0069	401,74 zł	0,0067	0,0002			0,0071	401,74 zł	0,0071			0,0000	
Użyteczność w stanie: zaparcia	0,0070	401,74 zł	0,0069	0,0001			0,0071	401,74 zł	0,0070			0,0001	

Parametr	Obliczenia dla wartości minimalnej parametru						Obliczenia dla wartości maksymalnej parametru							
	Tapentadol IR			Komparator uśredniony			Tapentadol IR			Komparator uśredniony				
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	ICUR [PLN/QALY]		
Morfina: nudności/wymioty [% pacjentów]	██████████	0,0071	300,20 zł	0,0070	██████████	0,0001	██████████	██████████	0,0071	401,74 zł	0,0070	██████████	0,0001	██████████
OR (iloraz szans dla porównania): morfina vs tapentadol 50 mg	██████████	0,0071	386,67 zł	0,0070	██████████	0,0001	██████████	██████████	0,0070	430,91 zł	0,0070	██████████	0,0001	██████████
OR (iloraz szans dla porównania): morfina vs tapentadol 75 mg	██████████	0,0071	386,63 zł	0,0070	██████████	0,0001	██████████	██████████	0,0070	429,12 zł	0,0070	██████████	0,0001	██████████
OR (iloraz szans dla porównania): morfina vs tapentadol 100 mg	██████████	0,0071	379,29 zł	0,0070	██████████	0,0001	██████████	██████████	0,0071	411,02 zł	0,0070	██████████	0,0001	██████████
OXY ER: zaparcia [% pacjentów]	██████████	0,0071	401,73 zł	0,0070	██████████	0,0001	██████████	██████████	0,0071	401,74 zł	0,0070	██████████	0,0001	██████████
OR (iloraz szans dla porównania): OXY ER vs tapentadol IR	██████████	0,0071	401,74 zł	0,0070	██████████	0,0001	██████████	██████████	0,0070	401,74 zł	0,0070	██████████	0,0001	██████████
Mor IR: zaparcia [% pacjentów]	██████████	0,0071	401,74 zł	0,0070	██████████	0,0001	██████████	██████████	0,0071	402,35 zł	0,0070	██████████	0,0001	██████████
perspektywa NFZ, wariant bez RSS														
horyzont czasowy [dni]	85,23 zł	0,0024	134,57 zł	0,0023	-49,34 zł	0,0000	-1 765 093 zł	421,96 zł	0,0118	668,92 zł	0,0116	-246,96 zł	0,0001	-1 767 090 zł
Średnia liczba podań dawki 50 mg / dzień	252,94 zł	0,0071	401,74 zł	0,0070	-148,80 zł	0,0001	-1 774 515 zł	256,85 zł	0,0071	401,74 zł	0,0070	-144,90 zł	0,0001	-1 727 969 zł
Średnia liczba podań dawki 75 mg / dzień	253,00 zł	0,0071	401,74 zł	0,0070	-148,74 zł	0,0001	-1 773 796 zł	256,55 zł	0,0071	401,74 zł	0,0070	-145,20 zł	0,0001	-1 731 565 zł
Średnia liczba podań dawki 100 mg / dzień	253,25 zł	0,0071	401,74 zł	0,0070	-148,50 zł	0,0001	-1 770 912 zł	255,34 zł	0,0071	401,74 zł	0,0070	-146,41 zł	0,0001	-1 745 983 zł
Udziały poszczególnych opakowań produktu Palexia: wariant 1	253,59 zł	0,0071	401,74 zł	0,0070	-148,15 zł	0,0001	-1 766 758 zł	214,71 zł	0,0071	386,50 zł	0,0070	-171,79 zł	0,0001	-1 800 386 zł
Udziały poszczególnych opakowań produktu Palexia: wariant 2	253,59 zł	0,0071	401,74 zł	0,0070	-148,15 zł	0,0001	-1 766 758 zł	286,96 zł	0,0070	414,41 zł	0,0070	-127,44 zł	0,0001	-1 716 530 zł
Udziały poszczególnych opakowań produktu Palexia: wariant 3	253,59 zł	0,0071	401,74 zł	0,0070	-148,15 zł	0,0001	-1 766 758 zł	323,32 zł	0,0070	429,65 zł	0,0070	-106,33 zł	0,0001	-1 696 371 zł

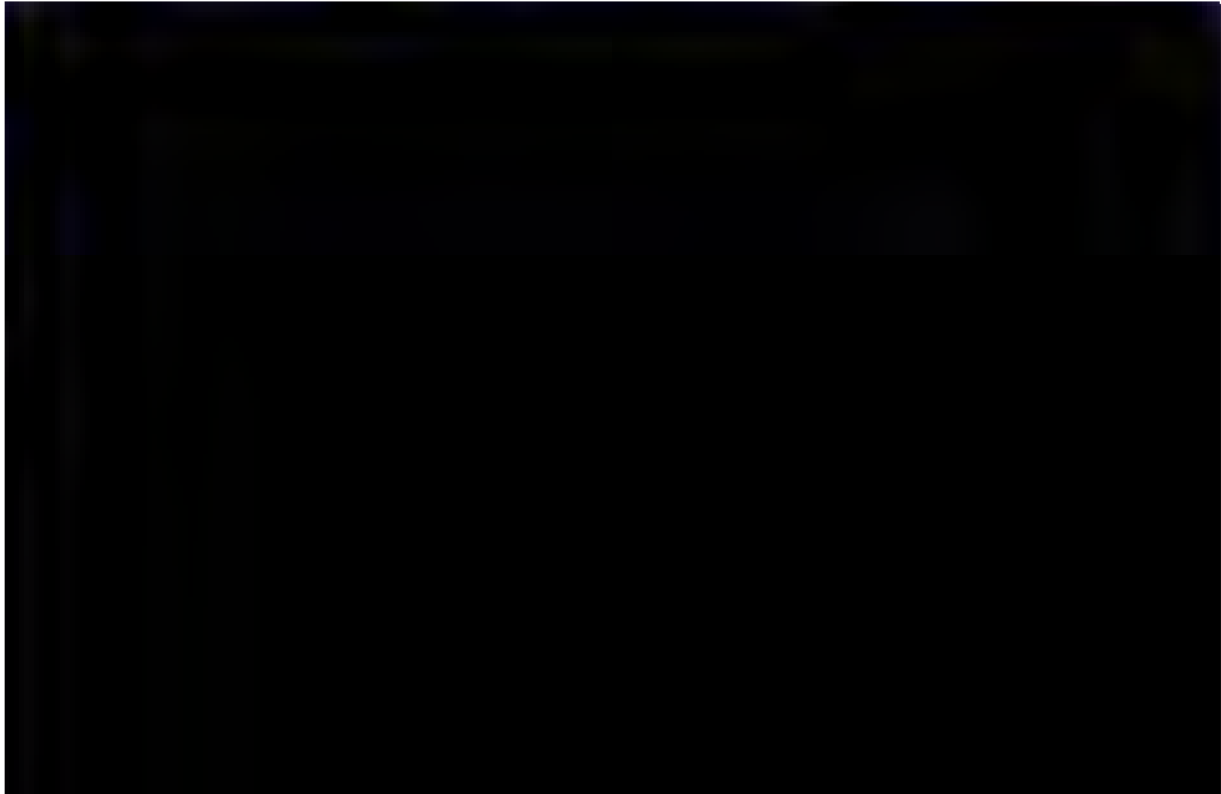
Parametr	Obliczenia dla wartości minimalnej parametru						Obliczenia dla wartości maksymalnej parametru							
	Tapentadol IR			Komparator uśredniony			Tapentadol IR			Komparator uśredniony				
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	ICUR [PLN/QALY]		
Średnia dawka MOR IR /doza	253,59 zł	0,0071	401,74 zł	0,0070	-148,15 zł	0,0001	-1 766 758 zł	253,59 zł	0,0071	408,67 zł	0,0070	-155,07 zł	0,0001	-1 849 318 zł
Koszt/dzienna dawka morfiny	253,59 zł	0,0071	399,35 zł	0,0070	-145,76 zł	0,0001	-1 738 232 zł	253,59 zł	0,0071	404,14 zł	0,0070	-150,54 zł	0,0001	-1 795 283 zł
Koszt jednostkowy leczenia nudności/wymiotów	195,62 zł	0,0071	304,24 zł	0,0070	-108,62 zł	0,0001	-1 295 306 zł	311,57 zł	0,0071	499,25 zł	0,0070	-187,68 zł	0,0001	-2 238 210 zł
Koszt jednostkowy leczenia zaparcia	253,33 zł	0,0071	401,50 zł	0,0070	-148,17 zł	0,0001	-1 766 966 zł	259,56 zł	0,0071	407,31 zł	0,0070	-147,75 zł	0,0001	-1 762 029 zł
Użyteczność w stanie: Brak zdarzeń niepożądanych	253,59 zł	0,0067	401,74 zł	0,0066	-148,15 zł	0,0001	-2 388 905 zł	253,59 zł	0,0071	401,74 zł	0,0070	-148,15 zł	0,0001	-1 766 758 zł
Użyteczność w stanie: Nudności/wymioty	253,59 zł	0,0069	401,74 zł	0,0067	-148,15 zł	0,0002	-687 299 zł	253,59 zł	0,0071	401,74 zł	0,0071	-148,15 zł	0,0000	-3 117 425 zł
Użyteczność w stanie: zaparcia	253,59 zł	0,0070	401,74 zł	0,0069	-148,15 zł	0,0001	-1 831 247 zł	253,59 zł	0,0071	401,74 zł	0,0070	-148,15 zł	0,0001	-1 741 504 zł
Morfina: nudności/wymioty [% pacjentów]	190,35 zł	0,0071	300,20 zł	0,0070	-109,85 zł	0,0001	-1 744 882 zł	253,59 zł	0,0071	401,74 zł	0,0070	-148,15 zł	0,0001	-1 766 758 zł
OR (iloraz szans dla porównania): morfina vs tapentadol 50 mg	217,56 zł	0,0071	386,67 zł	0,0070	-169,11 zł	0,0001	-1 774 668 zł	323,32 zł	0,0070	430,91 zł	0,0070	-107,59 zł	0,0001	-1 743 129 zł
OR (iloraz szans dla porównania): morfina vs tapentadol 75 mg	217,46 zł	0,0071	386,63 zł	0,0070	-169,17 zł	0,0001	-1 774 686 zł	319,04 zł	0,0070	429,12 zł	0,0070	-110,08 zł	0,0001	-1 745 057 zł
OR (iloraz szans dla porównania): morfina vs tapentadol 100 mg	199,93 zł	0,0071	379,29 zł	0,0070	-179,36 zł	0,0001	-1 777 883 zł	275,77 zł	0,0071	411,02 zł	0,0070	-135,25 zł	0,0001	-1 760 719 zł
OXY ER: zaparcia [% pacjentów]	253,58 zł	0,0071	401,73 zł	0,0070	-148,15 zł	0,0001	-1 765 352 zł	253,59 zł	0,0071	401,74 zł	0,0070	-148,15 zł	0,0001	-1 766 758 zł
OR (iloraz szans dla porównania): OXY ER vs tapentadol IR	253,19 zł	0,0071	401,74 zł	0,0070	-148,56 zł	0,0001	-1 515 353 zł	254,24 zł	0,0070	401,74 zł	0,0070	-147,50 zł	0,0001	-2 407 796 zł
Mor IR: zaparcia [% pacjentów]	253,59 zł	0,0071	401,74 zł	0,0070	-148,15 zł	0,0001	-1 766 758 zł	253,59 zł	0,0071	402,35 zł	0,0070	-148,76 zł	0,0001	-1 414 994 zł
perspektywa NFZ+pacjent, wariant z RSS														
horyzont czasowy [dni]	0,0024	136,44 zł	0,0023	0,0000	0,0118	678,06 zł	0,0116	0,0001						

Parametr	Obliczenia dla wartości minimalnej parametru						Obliczenia dla wartości maksymalnej parametru									
	Tapentadol IR			Komparator uśredniony			Tapentadol IR			Komparator uśredniony			Tapentadol IR vs komparator uśredniony			
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	
Średnia liczba podanych dawek 50 mg / dzień	0,0071	407,25 zł	0,0070	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0071	407,25 zł	0,0070	0,0001	0,0001	0,0071	407,25 zł	0,0070	0,0001
Średnia liczba podanych dawek 75 mg / dzień	0,0071	407,25 zł	0,0070	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0071	407,25 zł	0,0070	0,0001	0,0001	0,0071	407,25 zł	0,0070	0,0001
Średnia liczba podanych dawek 100 mg / dzień	0,0071	407,25 zł	0,0070	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0071	407,25 zł	0,0070	0,0001	0,0001	0,0071	407,25 zł	0,0070	0,0001
Udziały poszczególnych opakowań produktu Palexia: wariant 1	0,0071	407,25 zł	0,0070	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0071	392,00 zł	0,0070	0,0001	0,0001	0,0071	392,00 zł	0,0070	0,0001
Udziały poszczególnych opakowań produktu Palexia: wariant 2	0,0071	407,25 zł	0,0070	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0070	419,91 zł	0,0070	0,0001	0,0001	0,0070	419,91 zł	0,0070	0,0001
Udziały poszczególnych opakowań produktu Palexia: wariant 3	0,0071	407,25 zł	0,0070	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0070	435,15 zł	0,0070	0,0001	0,0001	0,0070	435,15 zł	0,0070	0,0001
Średnia dawka MOR IR / doba	0,0071	407,25 zł	0,0070	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0071	414,17 zł	0,0070	0,0001	0,0001	0,0071	414,17 zł	0,0070	0,0001
Koszt/dzienna dawka morfiny	0,0071	404,85 zł	0,0070	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0071	409,64 zł	0,0070	0,0001	0,0001	0,0071	409,64 zł	0,0070	0,0001
Koszt jednostkowy leczenia nudności/wymiotów	0,0071	309,74 zł	0,0070	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0071	504,75 zł	0,0070	0,0001	0,0001	0,0071	504,75 zł	0,0070	0,0001
Koszt jednostkowy leczenia zaparcia	0,0071	405,88 zł	0,0070	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0071	408,34 zł	0,0070	0,0001	0,0001	0,0071	408,34 zł	0,0070	0,0001
Użyteczność w stanie: Brak zdarzeń niepożądanych	0,0067	407,25 zł	0,0066	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0071	407,25 zł	0,0070	0,0001	0,0001	0,0071	407,25 zł	0,0070	0,0001
Użyteczność w stanie: Nudności/wymioty	0,0069	407,25 zł	0,0067	0,0002	0,0002	0,0002	0,0002	0,0071	407,25 zł	0,0070	0,0001	0,0001	0,0071	407,25 zł	0,0070	0,0001
Użyteczność w stanie: zaparcia	0,0070	407,25 zł	0,0069	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0071	407,25 zł	0,0070	0,0001	0,0001	0,0071	407,25 zł	0,0070	0,0001
Morfina: nudności/wymioty [% pacjentów]	0,0071	305,70 zł	0,0070	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0071	407,25 zł	0,0070	0,0001	0,0001	0,0071	407,25 zł	0,0070	0,0001
OR (iloraz szans dla porównania): morfina vs tapentadol 50 mg	0,0071	392,17 zł	0,0070	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0070	436,41 zł	0,0070	0,0001	0,0001	0,0070	436,41 zł	0,0070	0,0001

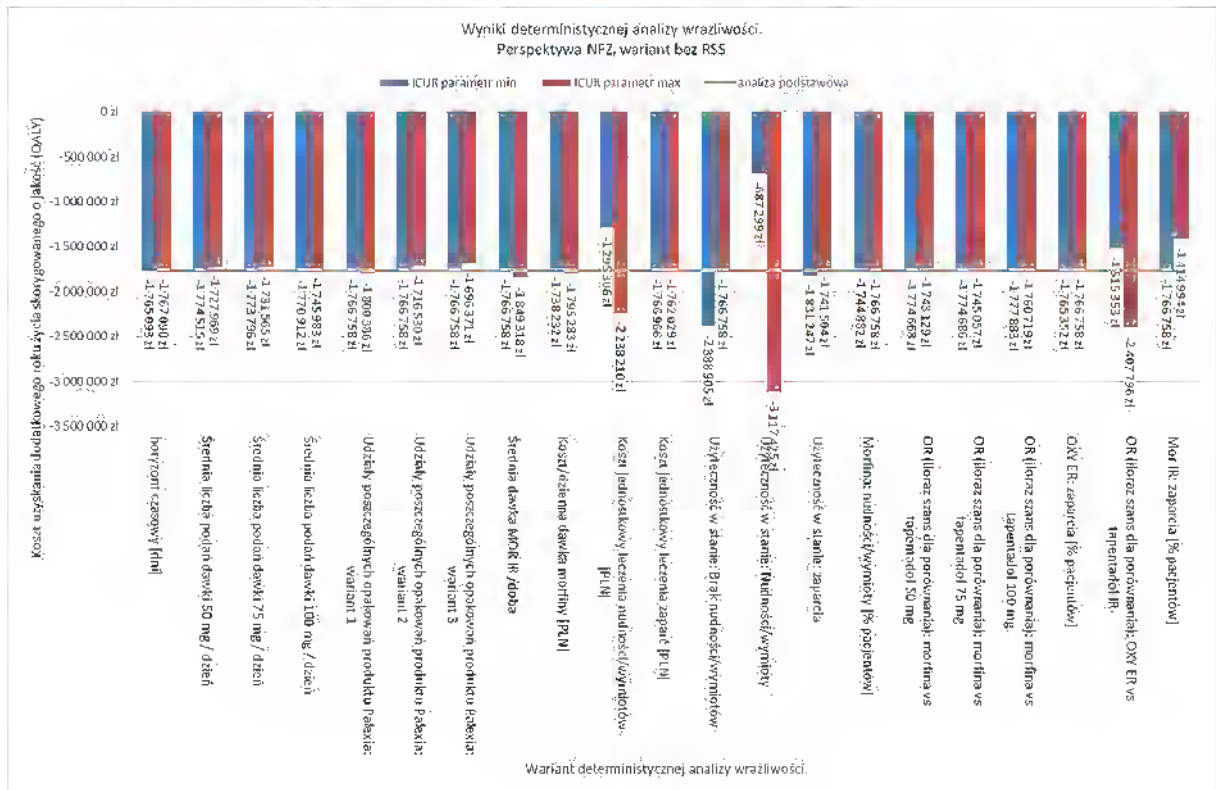
Parametr	Obliczenia dla wartości minimalnej parametru						Obliczenia dla wartości maksymalnej parametru							
	Tapentadol IR			Komparator uśredniony			Tapentadol IR			Komparator uśredniony				
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	ICUR [PLN/QALY]		
OR (iloraz szans dla porównania): morfina vs tapentadol 75 mg	██████████	0,0071	392,13 zł	0,0070	██████████	0,0001	██████████	██████████	0,0070	434,63 zł	0,0070	0,0001	██████████	
OR (iloraz szans dla porównania): morfina vs tapentadol 100 mg	██████████	0,0071	384,80 zł	0,0070	██████████	0,0001	██████████	██████████	0,0071	416,52 zł	0,0070	0,0001	██████████	
OXY ER: zaparcia [% pacjentów]	██████████	0,0071	407,15 zł	0,0070	██████████	0,0001	██████████	██████████	0,0071	407,25 zł	0,0070	0,0001	██████████	
OR (iloraz szans dla porównania): OXY ER vs tapentadol IR	██████████	0,0071	407,25 zł	0,0070	██████████	0,0001	██████████	██████████	0,0070	407,25 zł	0,0070	0,0001	██████████	
Mor IR: zaparcia [% pacjentów]	██████████	0,0071	407,25 zł	0,0070	██████████	0,0001	██████████	██████████	0,0071	410,64 zł	0,0070	0,0001	██████████	
perspektywa NFZ+pacjent, wariant bez RSS														
horyzont czasowy [dni]	94,12 zł	0,0024	136,44 zł	0,0023	-42,31 zł	0,0000	-1 513 739 zł	466,21 zł	0,0118	678,06 zł	0,0116	-211,85 zł	0,0001	-1 515 839 zł
Średnia liczba podanych dawek 50 mg / dzień	278,80 zł	0,0071	407,25 zł	0,0070	-128,44 zł	0,0001	-1 551 762 zł	286,99 zł	0,0071	407,25 zł	0,0070	-120,26 zł	0,0001	-1 434 126 zł
Średnia liczba podanych dawek 75 mg / dzień	278,96 zł	0,0071	407,25 zł	0,0070	-128,28 zł	0,0001	-1 529 840 zł	286,18 zł	0,0071	407,25 zł	0,0070	-121,06 zł	0,0001	-1 443 734 zł
Średnia liczba podanych dawek 100 mg / dzień	279,47 zł	0,0071	407,25 zł	0,0070	-127,78 zł	0,0001	-1 523 799 zł	283,65 zł	0,0071	407,25 zł	0,0070	-123,60 zł	0,0001	-1 473 941 zł
Udziały poszczególnych opakowań produktu Palexia: wariant 1	280,17 zł	0,0071	407,25 zł	0,0070	-127,08 zł	0,0001	-1 515 489 zł	239,04 zł	0,0071	392,00 zł	0,0070	-152,96 zł	0,0001	-1 603 064 zł
Udziały poszczególnych opakowań produktu Palexia: wariant 2	280,17 zł	0,0071	407,25 zł	0,0070	-127,08 zł	0,0001	-1 515 489 zł	316,40 zł	0,0070	419,91 zł	0,0070	-103,51 zł	0,0001	-1 394 143 zł
Udziały poszczególnych opakowań produktu Palexia: wariant 3	280,17 zł	0,0071	407,25 zł	0,0070	-127,08 zł	0,0001	-1 515 489 zł	352,61 zł	0,0070	435,15 zł	0,0070	-82,54 zł	0,0001	-1 316 788 zł
Średnia dawka MOR IR /doba	280,17 zł	0,0071	407,25 zł	0,0070	-127,08 zł	0,0001	-1 515 489 zł	280,17 zł	0,0071	414,17 zł	0,0070	-134,01 zł	0,0001	-1 598 084 zł
Koszt/dzienna dawka morfiny	280,17 zł	0,0071	404,85 zł	0,0070	-124,69 zł	0,0001	-1 486 951 zł	280,17 zł	0,0071	409,64 zł	0,0070	-129,47 zł	0,0001	-1 544 027 zł

Parametr	Obliczenia dla wartości minimalnej parametru						Obliczenia dla wartości maksymalnej parametru							
	Tapentadol IR			Komparator uśredniony			Tapentadol IR			Komparator uśredniony				
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]		
Koszt jednostkowy leczenia nudności/wymiotów	222,19 zł	0,0071	309,74 zł	0,0070	-87,55 zł	0,0001	-1 044 037 zł	338,14 zł	0,0071	504,75 zł	0,0070	-166,61 zł	0,0001	-1 986 941 zł
Koszt jednostkowy leczenia zaparc	278,71 zł	0,0071	405,88 zł	0,0070	-127,18 zł	0,0001	-1 516 646 zł	281,34 zł	0,0071	408,34 zł	0,0070	-127,00 zł	0,0001	-1 514 557 zł
Użyteczność w stanie: Brak zdarzeń niepożądanych	280,17 zł	0,0067	407,25 zł	0,0066	-127,08 zł	0,0001	-2 049 155 zł	280,17 zł	0,0071	407,25 zł	0,0070	-127,08 zł	0,0001	-1 515 489 zł
Użyteczność w stanie: Nudności/wymioty	280,17 zł	0,0069	407,25 zł	0,0067	-127,08 zł	0,0002	-589 551 zł	280,17 zł	0,0071	407,25 zł	0,0071	-127,08 zł	0,0000	-2 674 064 zł
Użyteczność w stanie: zaparcia	280,17 zł	0,0070	407,25 zł	0,0069	-127,08 zł	0,0001	-1 570 807 zł	280,17 zł	0,0071	407,25 zł	0,0070	-127,08 zł	0,0001	-1 493 827 zł
Morfina: nudności/wymioty [% pacjentów]	216,92 zł	0,0071	305,70 zł	0,0070	-88,78 zł	0,0001	-1 410 207 zł	280,17 zł	0,0071	407,25 zł	0,0070	-127,08 zł	0,0001	-1 515 489 zł
OR (iloraz szans dla porównania): morfina vs tapentadol 50 mg	244,13 zł	0,0071	392,17 zł	0,0070	-148,04 zł	0,0001	-1 553 561 zł	349,89 zł	0,0070	436,41 zł	0,0070	-86,52 zł	0,0001	-1 401 770 zł
OR (iloraz szans dla porównania): morfina vs tapentadol 75 mg	244,03 zł	0,0071	392,13 zł	0,0070	-148,10 zł	0,0001	-1 553 646 zł	345,61 zł	0,0070	434,63 zł	0,0070	-89,01 zł	0,0001	-1 411 046 zł
OR (iloraz szans dla porównania): morfina vs tapentadol 100 mg	226,50 zł	0,0071	384,80 zł	0,0070	-158,29 zł	0,0001	-1 569 036 zł	302,34 zł	0,0071	416,52 zł	0,0070	-114,18 zł	0,0001	-1 486 427 zł
OXY ER: zaparcia [% pacjentów]	280,06 zł	0,0071	407,15 zł	0,0070	-127,09 zł	0,0001	-1 514 393 zł	280,17 zł	0,0071	407,25 zł	0,0070	-127,08 zł	0,0001	-1 515 489 zł
OR (iloraz szans dla porównania): OXY ER vs tapentadol IR	277,90 zł	0,0071	407,25 zł	0,0070	-129,34 zł	0,0001	-1 319 364 zł	283,77 zł	0,0070	407,25 zł	0,0070	-123,47 zł	0,0001	-2 015 573 zł
Mor IR: zaparcia [% pacjentów]	280,17 zł	0,0071	407,25 zł	0,0070	-127,08 zł	0,0001	-1 515 489 zł	280,17 zł	0,0071	410,64 zł	0,0070	-130,48 zł	0,0001	-1 241 072 zł

Wykres 1. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości; perspektywa NFZ, wariant z RSS



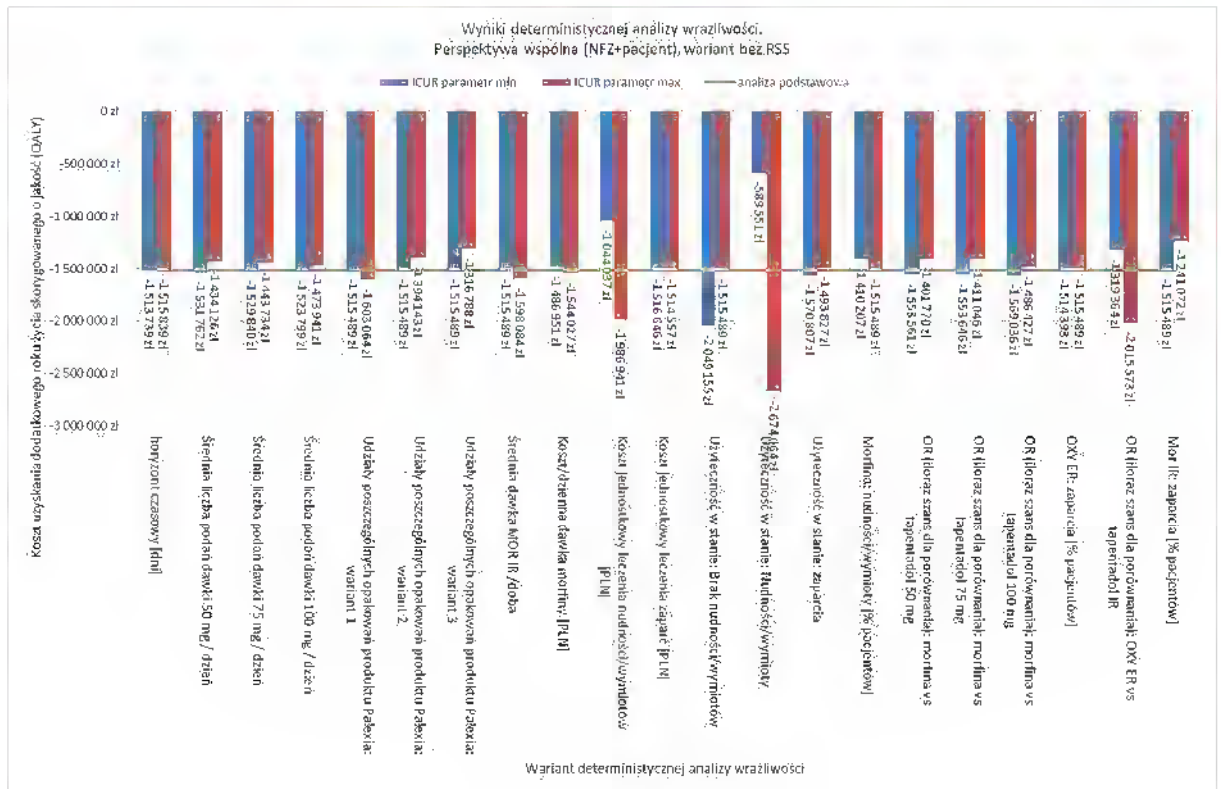
Wykres 2. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości; perspektywa NFZ, wariant bez RSS



Wykres 3. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości; perspektywa NFZ+pacjent, wariant z RSS



Wykres 4. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości; perspektywa NFZ+pacjent, wariant bez RSS



1.5.4. Probabilistyczna analiza wrażliwości

Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA) polegała na przypisaniu parametrom modelu odpowiednich rozkładów prawdopodobieństwa, a następnie na przeprowadzeniu 1 000 symulacji przebiegu leczenia jednego „uśrednionego” pacjenta dla zestawów parametrów każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. Przedstawione wyniki dotyczą leczenia jednego „uśrednionego” pacjenta.

W związku z bardzo zbliżonymi wynikami w analizie podstawowej dla perspektyw i wariantów z RSS i bez RSS, poniżej przedstawiono jedynie wyniki z perspektywy NFZ w wariancie z RSS. Tabela 18 przedstawia wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości. Wykres 5 przedstawia krzywe akceptowalności, które obrazują prawdopodobieństwo opłacalności przy różnych progach opłacalności. Wykres 6 przedstawia rozrzut różnic w kosztach oraz wyników zdrowotnych w 1 000 symulacji.

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wskazują na stabilność wniosków z analizy podstawowej: terapia tapentadolem IR była terapią dominującą nad aktualną praktyką (komparator uśredniony), gdyż wiązała się z większymi wynikami zdrowotnymi przy jednoczesnym generowaniu mniejszych kosztów. Przeprowadzone obliczenia wskazują, że prawdopodobieństwo, iż tapentadol IR jest opłacalny wynosi 100% bez względu na perspektywę i wariant RSS.

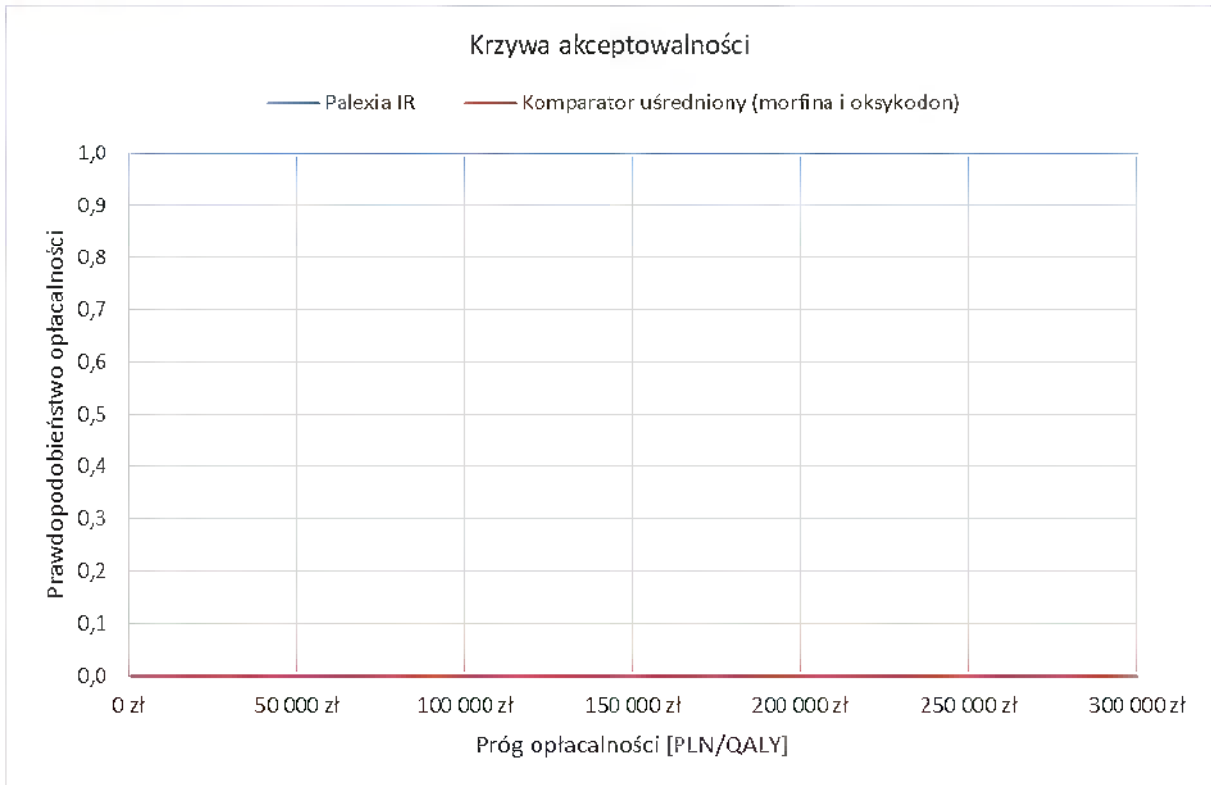
Tabela 18. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości.

Parametr	Tapentadol IR		Komparator uśredniony		Tapentadol IR vs Komparator uśredniony			
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Prawdopodobieństwo, że tapentadol IR jest opłacalny**
perspektywa NFZ, wariant z RSS								
Wyniki analizy podstawowej	██████	0,0071	401,74 zł	0,0070	██████	0,0001	██████	
Wyniki PSA: wartość średnia	██████	0,0069	399,81 zł	0,0068	██████	0,00009	██████	100,00%
Wyniki PSA: przedział zawierający 95% symulacji*	158,51 zł; 406,79 zł	0,0067; 0,0071	260,90 zł; 570,07 zł	0,0066; 0,0070	-213,17 zł; -77,26 zł	0,0000; 0,0002	-3 634 303 zł; -924 691 zł	

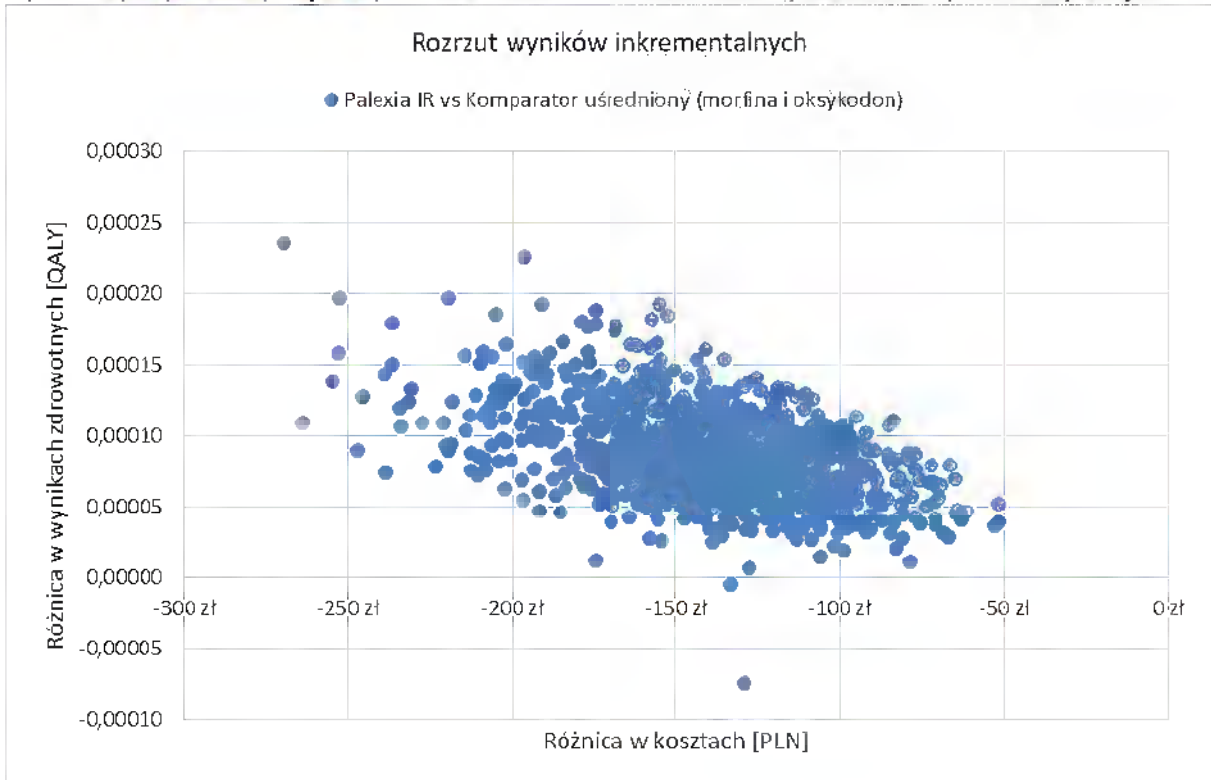
* lewy koniec przedziału 95% wyznaczono jako percentyl 2,5% (tj. w 2,5% symulacji uzyskano wyniki mniejsze od lewego końca przedziału); prawy koniec przedziału 95% wyznaczono jako percentyl 97,5% (tj. w 2,5% symulacji uzyskano wyniki większe od prawego końca przedziału).

** Obliczone jako: (liczba symulacji, w których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu aktualnej praktyki (komparator uśredniony) przez tapentadol IR nie przekroczył progu opłacalności) / 1 000.

Wykres 5. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: krzywe akceptowalności (prawdopodobieństwo opłacalności przy różnych progach opłacalności).



Wykres 6. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: rozrzut różnic w kosztach oraz wynikach zdrowotnych w 1 000 symulacji.



1.5.5. Analiza progowa

W analizie progowej wyznaczono cenę progową opakowania jednostkowego produktu leczniczego Palexia®. Przez cenę progową rozumie się cenę zbytu netto ocenianej interwencji, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, przy zastosowaniu tapentadolu IR zamiast aktualnej praktyki (komparator uśredniony), jest równy wysokości progu opłacalności. W ramach analizy progowej przyjęto, że stosunek cen opakowań dla dawek 50 mg: 75 mg: 100 mg będzie taki, jak wyznaczają to ceny zgodne z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Palexia®. Zgodnie z *Wymaganiami minimalnymi* wyniki analizy progowej przedstawiono względem analizy podstawowej oraz każdego wariantu deterministycznej analizy wrażliwości.

Tabela 19 przedstawia wyniki analizy progowej.

Z perspektywy NFZ wyniki analizy progowej wskazują, że w wariantach z RSS progowe ceny zbytu netto kształtują się na poziomie:

- dla opakowania produktu leczniczego Palexia®, 50 mg, 30 tabl.: ██████████
- dla opakowania produktu leczniczego Palexia®, 75 mg, 30 tabl.: ██████████
- dla opakowania produktu leczniczego Palexia®, 100 mg, 30 tabl.: ██████████

Z perspektywy NFZ wyniki analizy progowej wskazują, że w wariantach bez RSS progowe ceny zbytu netto kształtują się na poziomie:

- dla opakowania produktu leczniczego Palexia®, 50 mg, 30 tabl.: 543,11 zł;
- dla opakowania produktu leczniczego Palexia®, 75 mg, 30 tabl.: 814,24 zł;
- dla opakowania produktu leczniczego Palexia®, 100 mg, 30 tabl.: 1 085,56 zł.

Z perspektywy NFZ+pacjent wyniki analizy progowej wskazują, że w wariantach z RSS progowe ceny zbytu netto kształtują się na poziomie:

- dla opakowania produktu leczniczego Palexia®, 50 mg, 30 tabl.: ██████████
- dla opakowania produktu leczniczego Palexia®, 75 mg, 30 tabl.: ██████████
- dla opakowania produktu leczniczego Palexia®, 100 mg, 30 tabl.: ██████████

Z perspektywy NFZ+pacjent wyniki analizy progowej wskazują, że w wariantach bez RSS progowe ceny zbytu netto kształtują się na poziomie:

- dla opakowania produktu leczniczego Palexia®, 50 mg, 30 tabl.: 267,01 zł;
- dla opakowania produktu leczniczego Palexia®, 75 mg, 30 tabl.: 400,31 zł;
- dla opakowania produktu leczniczego Palexia®, 100 mg, 30 tabl.: 533,70 zł.

Ceny progowe wyznaczone w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości były znacząco wyższe od cen zgodnych z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Palexia®.

Tabela 19. Wyniki analizy progowej (ceny zbytu netto produktu leczniczego Palexia®, dla których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy ustawowej wysokości progu opłacalności)

Parametr	Obliczenia dla wartości minimalnej parametru			Obliczenia dla wartości maksymalnej parametru		
	Palexia® IR, 50 mg, 30 tabl.	Palexia® IR, 75 mg, 30 tabl.	Palexia® IR, 100 mg, 30 tabl.	Palexia® IR, 50 mg, 30 tabl.	Palexia® IR, 75 mg, 30 tabl.	Palexia® IR, 100 mg, 30 tabl.
perspektywa NFZ, wariant z RSS						
Analiza podstawowa						
horyzont czasowy [dni]						
Średnia liczba podań dawki 50 mg / dzień						
Średnia liczba podań dawki 75 mg / dzień						
Średnia liczba podań dawki 100 mg / dzień						
Udziały poszczególnych opakowań produktu Palexia: wariant 1						
Udziały poszczególnych opakowań produktu Palexia: wariant 2						
Udziały poszczególnych opakowań produktu Palexia: wariant 3						
Średnia dawka MOR IR /doba						
Koszt/dzienna dawka morfiny						
Koszt jednostkowy leczenia nudności/wymiotów						
Koszt jednostkowy leczenia zaparc						
Użyteczność w stanie: Brak zdarzeń niepożądanych						
Użyteczność w stanie: Nudności/wymioty						
Użyteczność w stanie: zaparcia						
Morfina: nudności/wymioty [% pacjentów]						
OR (iloraz szans dla porównania): morfina vs tapentadol 50 mg						
OR (iloraz szans dla porównania): morfina vs tapentadol 75 mg						
OR (iloraz szans dla porównania): morfina vs tapentadol 100 mg						
OXY ER: zaparcia [% pacjentów]						
OR (iloraz szans dla porównania): OXY ER vs tapentadol IR						
Mor IR: zaparcia [% pacjentów]						

Parametr	Obliczenia dla wartości minimalnej parametru			Obliczenia dla wartości maksymalnej parametru		
	Palexia® IR, 50 mg, 30 tabl.	Palexia® IR, 75 mg, 30 tabl.	Palexia® IR, 100 mg, 30 tabl.	Palexia® IR, 50 mg, 30 tabl.	Palexia® IR, 75 mg, 30 tabl.	Palexia® IR, 100 mg, 30 tabl.
perspektywa NFZ, wariant bez RSS						
Analiza podstawowa	543,11 zł	814,24 zł	1 085,56 zł	543,11 zł	814,24 zł	1 085,56 zł
horyzont czasowy [dni]	542,68 zł	813,60 zł	1 084,70 zł	543,19 zł	814,36 zł	1 085,72 zł
Średnia liczba podań dawki 50 mg / dzień	560,94 zł	840,97 zł	1 121,20 zł	468,50 zł	702,39 zł	936,43 zł
Średnia liczba podań dawki 75 mg / dzień	559,24 zł	838,43 zł	1 117,80 zł	474,55 zł	711,46 zł	948,53 zł
Średnia liczba podań dawki 100 mg / dzień	552,52 zł	828,35 zł	1 104,37 zł	500,45 zł	750,29 zł	1 000,29 zł
Udziały poszczególnych opakowań produktu Palexia: wariant 1	543,11 zł	814,24 zł	1 085,56 zł	697,01 zł	1 044,97 zł	1 393,18 zł
Udziały poszczególnych opakowań produktu Palexia: wariant 2	543,11 zł	814,24 zł	1 085,56 zł	421,56 zł	632,01 zł	842,61 zł
Udziały poszczególnych opakowań produktu Palexia: wariant 3	543,11 zł	814,24 zł	1 085,56 zł	362,53 zł	543,51 zł	724,62 zł
Średnia dawka MOR IR /doba	543,11 zł	814,24 zł	1 085,56 zł	564,19 zł	845,85 zł	1 127,70 zł
Koszt/dzienna dawka morfiny	535,82 zł	803,31 zł	1 070,99 zł	550,39 zł	825,16 zł	1 100,11 zł
Koszt jednostkowy leczenia nudności/wymiotów	422,70 zł	633,72 zł	844,89 zł	664,73 zł	996,58 zł	1 328,66 zł
Koszt jednostkowy leczenia zaparc	543,16 zł	814,32 zł	1 085,66 zł	541,90 zł	812,43 zł	1 083,14 zł
Użyteczność w stanie: Brak zdarzeń niepożądanych	534,16 zł	800,82 zł	1 067,67 zł	543,11 zł	814,24 zł	1 085,56 zł
Użyteczność w stanie: Nudności/wymioty	597,46 zł	895,73 zł	1 194,20 zł	528,22 zł	791,92 zł	1 055,80 zł
Użyteczność w stanie: zaparcia	541,90 zł	812,43 zł	1 083,14 zł	543,61 zł	814,99 zł	1 086,56 zł
Morfina: nudności/wymioty [% pacjentów]	417,90 zł	626,52 zł	835,29 zł	543,11 zł	814,24 zł	1 085,56 zł
OR (iloraz szans dla porównania): morfina vs tapentadol 50 mg	612,22 zł	917,85 zł	1 223,70 zł	410,52 zł	615,46 zł	820,54 zł
OR (iloraz szans dla porównania): morfina vs tapentadol 75 mg	612,40 zł	918,12 zł	1 224,06 zł	418,65 zł	627,65 zł	836,79 zł
OR (iloraz szans dla porównania): morfina vs tapentadol 100 mg	646,15 zł	968,72 zł	1 291,52 zł	500,94 zł	751,02 zł	1 001,27 zł
OXY ER: zaparcia [% pacjentów]	543,14 zł	814,29 zł	1 085,62 zł	543,11 zł	814,24 zł	1 085,56 zł
OR (iloraz szans dla porównania): OXY ER vs tapentadol IR	550,16 zł	824,81 zł	1 099,65 zł	531,88 zł	797,41 zł	1 063,12 zł
Mor IR: zaparcia [% pacjentów]	543,11 zł	814,24 zł	1 085,56 zł	553,69 zł	830,10 zł	1 106,71 zł
perspektywa NFZ+pacjent, wariant z RSS						
Analiza podstawowa	■	■	■	■	■	■

Parametr	Obliczenia dla wartości minimalnej parametru			Obliczenia dla wartości maksymalnej parametru		
	Palexia® IR, 50 mg, 30 tabl.	Palexia® IR, 75 mg, 30 tabl.	Palexia® IR, 100 mg, 30 tabl.	Palexia® IR, 50 mg, 30 tabl.	Palexia® IR, 75 mg, 30 tabl.	Palexia® IR, 100 mg, 30 tabl.
horyzont czasowy [dni]						
Średnia liczba podań dawki 50 mg / dzień						
Średnia liczba podań dawki 75 mg / dzień						
Średnia liczba podań dawki 100 mg / dzień						
Udziały poszczególnych opakowań produktu Palexia: wariant 1						
Udziały poszczególnych opakowań produktu Palexia: wariant 2						
Udziały poszczególnych opakowań produktu Palexia: wariant 3						
Średnia dawka MOR IR /doba						
Koszt/dzienna dawka morfiny						
Koszt jednostkowy leczenia nudności/wymiotów						
Koszt jednostkowy leczenia zaparc						
Użyteczność w stanie: Brak zdarzeń niepożądanych						
Użyteczność w stanie: Nudności/wymioty						
Użyteczność w stanie: zaparcia						
Morfina: nudności/wymioty [% pacjentów]						
OR (iloraz szans dla porównania): morfina vs tapentadol 50 mg						
OR (iloraz szans dla porównania): morfina vs tapentadol 75 mg						
OR (iloraz szans dla porównania): morfina vs tapentadol 100 mg						
OXY ER: zaparcia [% pacjentów]						
OR (iloraz szans dla porównania): OXY ER vs tapentadol IR						
Mor IR: zaparcia [% pacjentów]						
perspektywa NFZ+pacjent, wariant bez RSS						
Analiza podstawowa	267,01 zł	400,31 zł	533,70 zł	267,01 zł	400,31 zł	533,70 zł
horyzont czasowy [dni]	266,78 zł	399,96 zł	533,24 zł	267,05 zł	400,37 zł	533,78 zł
Średnia liczba podań dawki 50 mg / dzień	276,04 zł	413,85 zł	551,75 zł	229,21 zł	343,64 zł	458,14 zł

Parametr	Obliczenia dla wartości minimalnej parametru			Obliczenia dla wartości maksymalnej parametru		
	Palexia® IR, 50 mg, 30 tabl.	Palexia® IR, 75 mg, 30 tabl.	Palexia® IR, 100 mg, 30 tabl.	Palexia® IR, 50 mg, 30 tabl.	Palexia® IR, 75 mg, 30 tabl.	Palexia® IR, 100 mg, 30 tabl.
Średnia liczba podań dawki 75 mg / dzień	275,07 zł	412,39 zł	549,81 zł	232,74 zł	348,93 zł	465,20 zł
Średnia liczba podań dawki 100 mg / dzień	271,68 zł	407,31 zł	543,03 zł	245,83 zł	368,55 zł	491,36 zł
Udziały poszczególnych opakowań produktu Palexia: wariant 1	267,01 zł	400,31 zł	533,70 zł	342,12 zł	512,91 zł	683,83 zł
Udziały poszczególnych opakowań produktu Palexia: wariant 2	267,01 zł	400,31 zł	533,70 zł	207,21 zł	310,65 zł	414,17 zł
Udziały poszczególnych opakowań produktu Palexia: wariant 3	267,01 zł	400,31 zł	533,70 zł	177,68 zł	266,38 zł	355,15 zł
Średnia dawka MOR IR /doza	267,01 zł	400,31 zł	533,70 zł	277,55 zł	416,11 zł	554,76 zł
Koszt/dzienna dawka morfiny	263,36 zł	394,84 zł	526,40 zł	270,65 zł	405,76 zł	540,97 zł
Koszt jednostkowy leczenia nudności/wymiotów	206,82 zł	310,07 zł	413,39 zł	327,19 zł	490,53 zł	653,98 zł
Koszt jednostkowy leczenia zaparc	267,15 zł	400,52 zł	533,98 zł	266,89 zł	400,13 zł	533,46 zł
Użyteczność w stanie: Brak zdarzeń niepożądanych	262,53 zł	393,59 zł	524,74 zł	267,01 zł	400,31 zł	533,70 zł
Użyteczność w stanie: Nudności/wymioty	293,98 zł	440,74 zł	587,60 zł	259,57 zł	389,15 zł	518,83 zł
Użyteczność w stanie: zaparcia	266,40 zł	399,39 zł	532,48 zł	267,25 zł	400,67 zł	534,18 zł
Morfina: nudności/wymioty [% pacjentów]	204,42 zł	306,47 zł	408,59 zł	267,01 zł	400,31 zł	533,70 zł
OR (iloraz szans dla porównania): morfina vs tapentadol 50 mg	301,26 zł	451,66 zł	602,16 zł	200,73 zł	300,94 zł	401,22 zł
OR (iloraz szans dla porównania): morfina vs tapentadol 75 mg	301,35 zł	451,79 zł	602,34 zł	204,79 zł	307,03 zł	409,33 zł
OR (iloraz szans dla porównania): morfina vs tapentadol 100 mg	318,02 zł	476,78 zł	635,66 zł	245,93 zł	368,70 zł	491,56 zł
OXY ER: zaparcia [% pacjentów]	267,04 zł	400,35 zł	533,76 zł	267,01 zł	400,31 zł	533,70 zł
OR (iloraz szans dla porównania): OXY ER vs tapentadol IR	273,36 zł	409,83 zł	546,39 zł	256,89 zł	385,14 zł	513,47 zł
Mor IR: zaparcia [% pacjentów]	267,01 zł	400,31 zł	533,70 zł	276,53 zł	414,58 zł	552,73 zł

1.6. Przegląd analiz ekonomicznych

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania tapentadolu IR w leczeniu ostrego bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego u osób dorosłych.

Zgodnie z Wytocznymi AOTMiT Przeszukano następujące bazy medyczne:

- Medline przez PubMed,
- The Cochrane Library.

Strategie wyszukiwania przedstawiono w załączniku (rozdział 2.1.)

Odnalezione w wyniku wyszukiwania pozycje poddano ocenie wstępnej na podstawie tytułów i abstraktów. W następnym etapie analizowano prace na podstawie pełnych tekstów. W procesie selekcji analiz ekonomicznych przyjęto następujące kryteria selekcji:

- wyszukiwano analizy ekonomiczne, w których oszacowano koszty oraz wyniki zdrowotne stosowania tapentadolu IR w leczeniu ostrego bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego u osób dorosłych;
- nie wprowadzono ograniczeń dotyczących technologii opcjonalnej (komparatora);
- nie wprowadzono ograniczeń dotyczących kraju ani języka.

Opis przebiegu selekcji publikacji oraz przyczyn wykluczenia w postaci diagramu przedstawiono w załączniku (rozdział 2.1.1.)

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedną analizę ekonomiczną: *Kwong 2010* [31]. Opis metodyki oraz wyników analizy *Kwong 2010* przedstawiono w załączniku (Tabela 22, str. 58).

1.7. Walidacja modelu

W niniejszym dokumencie przedstawiono wartości zaokrąglone, podczas gdy w modelu w obliczeniach wykorzystano wartości niezaokrąglane. Wobec powyższego mogą występować nieznaczne różnice pomiędzy wartościami widocznymi w modelu i wynikami alternatywnych obliczeń przeprowadzonych jedynie w oparciu o wartości przedstawione w niniejszym dokumencie, przy czym różnice te nie wpływają na poprawność przeprowadzonych obliczeń.

Model został skonstruowany w ramach oprogramowania *Microsoft Office Excel 2013*. Użytkownik modelu posiada możliwość wprowadzania oraz modyfikowania wartości wejściowych do modelu; możliwe jest również zwerifikowanie wszystkich powiązań pomiędzy wartościami i wynikami, w tym prześledzenie wszystkich działań matematycznych.

W celu wykrycia możliwych błędów związanych z wykonywanymi obliczeniami w modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu, która polegała na wprowadzeniu wartości zerowych i skrajnych oraz testowaniu powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu do modelu tych samych wartości. Walidacja wewnętrzna nie wykazała błędów.

Elementem walidacji wewnętrznej była również deterministyczna analiza wrażliwości. W ramach tej analizy wrażliwości modyfikacji podlegały wartości poszczególnych parametrów modelu, przy czym zmiana tych wartości pociągała za sobą oczekiwany wpływ na koszty oraz wyniki zdrowotne.

W modelu wykorzystano wyniki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej [6], przyjmując horyzont czasowy zgodny z horyzontem tych badań, w związku z czym model odpowiada badaniom klinicznym w zakresie

modelowania prawdopodobieństw wystąpienia stanów zdrowia w nim wyróżnionych. W przeprowadzonym na potrzeby niniejszej analizy przeglądzie użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu nie odnaleziono użyteczności związanych wprost ze stosowaniem tapentadolu IR, morfiny IR lub oksykodonu ER, wobec czego nie było możliwe zweryfikowanie wyników zdrowotnych uzyskanych w niniejszej analizie w kontekście danych opublikowanych. Nie odnaleziono polskich analiz kosztów leczenia morfiną IR, oksykodonom ER albo tapentadolem IR, skutkiem czego nie było możliwe zweryfikowanie wyników niniejszej analizy w zakresie kosztów w kontekście innych analiz.

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem tapentadolu IR. Wyszukiwanie przedstawiono w rozdziale 2.1. Wyniki odnalezionych analiz farmakoekonomicznych podsumowano w rozdziale 1.6. Odnaleziona została jedna analiza ekonomiczna *Kwong 2010* [30], w ramach której oszacowano, że przy stosowaniu tapentadolu IR liczba dni życia skorygowanych o jakość wyniosła 1,73 w horyzoncie 3 dni terapii. Jest to wartość niższa od oszacowanej w niniejszej analizie (2,59 dni życia skorygowanych o jakość). Różnice w wynikach zdrowotnych wynikają przede wszystkim z różnic w przyjętych użytecznościach stanów zdrowia: analizie *Kwong 2010* [30] przyjęto obniżenie użyteczności w związku wystąpieniem nudności/wymiotów oraz zaparc na poziomie, odpowiednio 0,32 oraz 0,23, podczas gdy w niniejszej analizie przyjęto wartość zdecydowanie mniejszą, odpowiednio 0,19 oraz 0,14. Dodatkowo w analizie *Kwong 2010* [30] uwzględniono obniżenie użyteczności życia w związku z wystąpieniem także innych zdarzeń niepożądanych (świąd, senność, zawroty głowy, ból głowy); w niniejszej analizie ekonomicznej nie uwzględniono tych zdarzeń niepożądanych, co było podejściem konserwatywnym (na niekorzyść tapentadolu IR, w ramieniu którego u mniejszej liczby pacjentów wystąpiła większość tych zdarzeń).

1.8. Ograniczenia analizy

Niniejsza analiza posiada ograniczenia, które mogą wpływać na interpretację wyników. Poniżej przedstawiono potencjalne ograniczenia analizy:

- **Użyteczności**

Użyteczności przyjęte dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu pochodziły z przeprowadzonego *de novo* przeglądu systematycznego użyteczności; nie odnaleziono użyteczności, które ściśle odpowiadałyby stosowaniu tapentadolu IR, morfiny IR lub oksykodonu ER. W niniejszej analizie przyjęto użyteczności z publikacji *Schmier 2002* [29]. W modelu w grupie pacjentów bez zdarzeń niepożądanych przyjęto użyteczności odpowiadające grupie pacjentów bez zdarzeń niepożądanych przy braku odczuwania bólu przebijającego, natomiast w analizie wrażliwości przyjęto użyteczności odpowiadające grupie pacjentów bez zdarzeń niepożądanych przy 3-dniowym odczuwaniu bólu przebijającego. W modelu w grupie pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane (nudności, wymioty oraz zaparcia) przyjęto użyteczności odpowiadające grupie pacjentów, u których nie wystąpił ból przebijający i wystąpiły poszczególne zdarzenia w stopniu umiarkowanym („*moderate*”). Z kolei w analizie wrażliwości przyjęto użyteczności odpowiadające grupie pacjentów przy 3-dniowym odczuwaniu bólu przebijającego i wystąpieniu zdarzeń niepożądanych. Jak opisano to powyżej, w analizie wrażliwości uwzględniono szeroki zakres użyteczności. Należy zauważyć, że użyteczności wprowadzone w ramach analizy wrażliwości nie prowadziły do zmiany wniosków jakościowych z analizy podstawowej – tapentadol IR pozostawał terapią dominującą, tj. generującą większe wyniki zdrowotne oraz mniejsze koszty.

- **Prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych**

Dla morfiny IR odsetek pacjentów, u których wystąpiły nudności przyjęto w oparciu o dane z publikacji *Richards 2003* [19]. Prawdopodobieństwa wystąpienia nudności w przypadku stosowania tapentadolu

IR obliczono w oparciu o ilorazy szans (OR, ang. *odds ratio*) wyznaczone w ramach porównania pośredniego wykonanego w analizie klinicznej [6]. W przypadku wyników dla stosowania morfiny IR dostępne były dane dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych zaliczone do kategorii „umiarkowane do poważnych” (Richards 2003), podczas gdy dla stosowania tapentadolu IR dostępne były dane bez doprecyzowania w zakresie ciężkości zdarzeń niepożądanych. W analizie niniejszej przyjęto, że dane dla stosowania tapentadolu IR odpowiadać będą również kategorii zdarzeń niepożądanych „umiarkowane do poważnych”, co jest podejściem potencjalnie zawyżającym odsetek pacjentów leczonych tapentadolem IR, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane o cięższym przebiegu. Podejście takie skutkuje potencjalnym zaniżeniem wyników zdrowotnych oraz zawyżeniem kosztów leczenia związanych z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych w przypadku stosowania tapentadolu IR.

W analizie klinicznej wykazano, że ze stosowaniem tapentadolu IR wiąże się istotnie statystycznie mniejsza szansa wystąpienia zaparć w porównaniu z oksykodonem ER [6]. W zakresie występowania nudności lub wymiotów tapentadol IR również wykazał przewagę w porównaniu z oksykodonem ER, jednak różnica nie osiągnęła znamienności statystycznej. Zatem w niniejszej analizie przyjęto, że prawdopodobieństwa wystąpienia nudności i wymiotów będą identyczne w sytuacji stosowania tapentadolu IR oraz oksykodonu ER.

W analizie klinicznej nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego dla oceny prawdopodobieństwa wystąpienia zaparć, co mogło wynikać ze zbyt krótkiego horyzontu czasowego tych badań (48 h). Konserwatywnie (tj. na korzyść komparatora – morfiny IR) zatem założono brak wystąpienia zaparć w sytuacji stosowania morfiny IR w ramach niniejszej analizy ekonomicznej. W analizie wrażliwości przyjęto dla morfiny IR wartość jak dla tapentadolu IR.

W analizie ekonomicznej przyjęto zatem następujące założenia dotyczące wystąpienia zaparć:

- dla TAP IR vs OXY ER przyjęto za wynikami analizy klinicznej: odsetek pacjentów z zaparciami dla OXY ER = 7,1% (23/324; na podstawie nadania *Biondi 2013*), OR (iloraz szans) dla porównania TAP IR vs OXY ER = 0,43 (wynik metaanalizy z analizy klinicznej); powyższe prowadzi do wniosku, że odsetek pacjentów z zaparciami dla TAP IR kształtuje się na poziomie 3,2%;
- dla MOR IR przyjęto brak występowania zaparć, w związku z brakiem przeprowadzonej metaanalizy w analizie klinicznej.

W analizie ekonomicznej aktualna praktyka uwzględnia zarówno OXY ER (42% aktualnej praktyki), jak i MOR IR (58% aktualnej praktyki). Brak uwzględnienia zaparć dla MOR IR sprawia, że w ramach aktualnej praktyki wpływ zaparć jest mniejszy niż w sytuacji rozważania samego OXY ER. Wpływ zaparć w ramach komparatora uśrednionego jest następujący: 7,1% pacjentów z zaparciami dla OXY ER \times 42% + 0% zaparć dla MOR IR \times 58% = 2,9% pacjentów z zaparciami dla komparatora uśrednionego.

Jednocześnie dla TAP IR przyjęto, że u 3,2% pacjentów występują zaparcia. Wartość 3,2% jest większym odsetkiem niż 2,9%, co oznacza, że dla TAP IR uwzględniany został większy odsetek pacjentów z zaparciami (3,2%) niż dla komparatora uśrednionego (2,9%).

Powyższe opisy wskazują, że założenie dotyczące braku uwzględniania zaparć w trakcie stosowania MOR IR jest założeniem konserwatywnym, tj. nie faworyzujemy interwencji.

Przeprowadzone w ramach analizy wrażliwości obliczenia przy alternatywnych założeniach dotyczących występowania zdarzeń niepożądanych nie wpłynęły negatywnie na wyniki końcowe analizy ekonomicznej, tj. tapentadol IR pozostawał terapią dominującą generując mniejsze koszty oraz wyższe wyniki zdrowotne.

Jednocześnie uwzględnienie wymiotów/nudności oraz zaparć, z pominięciem innych zdarzeń niepożądanych (np. ból głowy i zawrotów głowy) można uznać za wystarczające do wykazania różnic w jakości życia, co wynika ze znacznego wpływu jaki wywiera wystąpienie tych zdarzeń na funkcjonowanie i jakość życia [30].

- **Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.**

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (nudności/wymioty i zaparcie) przyjęto w oparciu o prace Ługowska 2012 [25] i MAHTA 2016 [27], które odnaleziono w ramach przeglądu polskich kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych. W ramach leczenia zaparć uwzględniono dodatkowo koszt wizyty ambulatoryjnej [28], w ramach której pacjent otrzyma receptę uprawniającą do wykupu leków (takiego kosztu nie uwzględniono w analizie MAHTA 2016 [27]). Przyjęte wartości mogą być obarczone pewną dozą niepewności.

Przeprowadzono dodatkowe obliczenia, pozwalające obliczyć progową wartość kosztu leczenia nudności/wymiotów oraz zaparć, tj. wyznaczono koszt leczenia tych zdarzeń, dla których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość równy jest ustawowej wysokości progu opłacalności 134 514 zł/QALY.

W analizie ekonomicznej przyjęto jednostkowy koszt leczenia nudności/wymiotów na poziomie 2 860 zł [25]. Obliczenia własne dla wariantu z RSS z perspektywy NFZ wskazują, że progowy jednostkowy koszt leczenia nudności/wymiotów [REDACTED]

Jednostkowy koszt leczenia zaparć przyjęto na poziomie 33 zł z perspektywy NFZ oraz 183,52 zł z perspektywy NFZ+pacjent [27, 28]. Progowa wartość kosztu jednostkowego leczenia zaparć wyniosła [REDACTED]

Powyższe oznacza, że dla każdego realnego kosztu leczenia nudności/wymiotów oraz zaparć terapia tapentadolem IR jest terapią dominującą.

- **Średnia dobową dawkę morfiny IR.**

W analizie ekonomicznej przyjęto średnią dobową dawkę morfiny IR na poziomie 46,2 mg zgodnie z dawkowaniem w publikacji Richards 2013 [19]. W analizie wpływu na budżet [7] za dzienną dawkę morfiny w postaci tabletek o niemodyfikowanym uwalnianiu przyjęto dawkę ekwianalgetyczną względem dawki tapentadolu IR. Biorąc pod uwagę wyznaczoną rzeczywistą dzienną dawkę tapentadolu IR wynoszącą 286,8 mg oraz przelicznik (2,5:1) ekwianalgetyczna względem tapentadolu IR dzienna dawka morfiny w postaci tabletek o niemodyfikowanym uwalnianiu wyniosłaby 114,7 mg (iloraz: 286,8 mg / 2,5).

W ramach analizy klinicznej odnaleziono jedno, pierwotne badanie z randomizacją oraz podwójnym zaślepieniem Kleinert 2008 [11], porównujące pojedynczą dawkę tapentadolu (5 grup: 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 200 mg) z pojedynczą dawką morfiny 60 mg (w postaci siarczanu). Autorzy badania Kleinert 2008 stwierdzili, że dawki tapentadolu pomiędzy 100 mg a 200 mg są ekwianalgetyczne względem morfiny 60 mg. Schemat dawkowania produktu leczniczego Palexia® należy dostosować do indywidualnego nasilenia dolegliwości bólowych danego pacjenta, wcześniejszego doświadczenia w leczeniu [4].

Możliwe jest zatem przyjęcie wielu dawek tapentadolu, przy czym dawka (50 mg, 75 mg, 100 mg) powinna być dopasowana indywidualnie do pacjenta, a leczenie może trwać kilka dni [4]. Zgodnie z zasadami postępowania medycznego leczenie ostrego bólu (np. pooperacyjnego) może objąć czas kilku dni [5].

W celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tapentadolu IR w dawkach wielokrotnych w analizie klinicznej przeprowadzono porównanie pośrednie tapentadol IR vs morfina IR. Odnaleziono dwa badania z randomizacją i podwójnym zaślepieniem (*Stegmann 2008* [12], *Daniels 2009a* [13]) porównujące efektywność kliniczną tapentadolu IR w dawce 50 mg, 75 mg i 100 mg z oksykodonom IR w dawce 10 mg. Rezultatem wyszukiwania systematycznego przeprowadzonego oddzielnie dla komparatora (morfina IR) było odnalezienie jednego badania randomizowanego, podwójnie zaślepionego (*Richards 2013* [19]), w którym porównano morfinę IR w dawce 12 mg z oksykodonom IR w dawce 8 mg u pacjentów, którzy doświadczyli ostrego bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego (ból pooperacyjny). Okres leczenia w badaniu *Stegmann 2008* i *Daniels 2009a* wynosił 72 godziny, natomiast w badaniu *Richards 2013* – 48 godzin.

W analizie ekonomicznej zdecydowano o wykorzystaniu wyników analizy klinicznej w zakresie stosowania dawek wielokrotnych. Dawkowanie wielokrotne rozciągnięte na czas kilku dni może w pełniejszy sposób odpowiadać leczeniu ostrego bólu (np. w okresie rekonwalescencji po zabiegu chirurgicznym) [5]. W analizie ekonomicznej przyjęto dawkowanie zgodne z badaniami klinicznymi, z których zaczerpnięto wyniki dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa.

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości przyjęto dawkę ekwianalgetyczną morfiny IR; wnioski z przeprowadzonych obliczeń były zgodne z wnioskami z analizy podstawowej.

1.9. Dyskusja

W celu oceny opłacalności stosowania tapentadolu IR przeprowadzono proste oszacowanie kosztów oraz wyników zdrowotnych związanych z 3-dniową terapią w leczeniu ostrego bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego u osób dorosłych. Oszacowanie przeprowadzono w oparciu o wyniki analizy klinicznej (prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych) oraz polskie dane kosztowe (koszty leków, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych), co zapewniło, że uzyskane wyniki odpowiadają warunkom rzeczywistej polskiej praktyki klinicznej.

Jako technologię opcjonalną względem tapentadolu IR przyjęto aktualną praktykę kliniczną. Jako aktualną praktykę przyjęto komparator uśredniony, będący uśrednioną praktyką kliniczną uwzględniającą leki posiadające zdecydowaną większość udziałów w polskiej praktyce klinicznej – morfina IR (MOR IR; tabletki) oraz oksykodon ER (OXY ER; tabletki). Uwzględnienie aktualnej praktyki, jako komparatora odpowiadającego szerokiemu spektrum alternatywnych opcji terapeutycznych pozwoliło wyznaczyć realny całkowity wpływ wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Palexia®. Uwzględnienie pojedynczego komparatora wiązałoby się z przedstawieniem wyników tylko dla fragmentu polskiego rynku opioidów. Zarówno morfina IR, jak i oksykodon ER znajdują się w wykazie leków refundowanych [10]. Wobec powyższego opłacalność stosowania tapentadolu przeprowadzono w porównaniu z refundowanymi w Polsce lekami stosowanymi w leczeniu ostrego bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego u osób dorosłych, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych.

Przeprowadzone obliczenia wykazały, że leczenie jednego pacjenta w horyzoncie 3 dni wiąże się z uzyskaniem 0,00706 QALY w przypadku zastosowania tapentadolu IR oraz 0,00698 QALY w przypadku zastosowania aktualnej praktyki. W przeliczeniu na dni wyniki kształtują się na poziomie, odpowiednio: 2,58 dnia skorygowanego o jakość życia w przypadku stosowania tapentadolu IR oraz 2,55 dnia skorygowanego o jakość życia w przypadku stoso-

wania aktualnej praktyki. W porównaniu z aktualną praktyką zastosowanie tapentadolu IR pozwala osiągnąć dodatkowe 0,03 dnia skorygowanego o jakość w horyzoncie 3 dni. Różnica w wynikach zdrowotnych wynika z mniejszego prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych (nudności i wymioty) w przypadku stosowania tapentadolu IR. Powyższy wynik zdrowotny dla tapentadolu IR jest wyższy od oszacowań przedstawionych w załączniczej analizie ekonomicznej Kwong 2010 [30], gdzie oszacowano, że przy stosowaniu tapentadolu IR liczba dni życia skorygowanych o jakość wyniosła 1,73 w horyzoncie 3 dni terapii. W niniejszej analizie szacunki wskazały na 2,58 dni życia skorygowanych o jakość. Różnice w wynikach zdrowotnych były przede wszystkim skutkiem przyjęcia różnych użyteczności stanów zdrowia. W analizie Kwong 2010 [30] przyjęto obniżenie użyteczności w związku wystąpieniem nudności/wymiotów oraz zaparć na poziomie, odpowiednio 0,32 oraz 0,23, podczas gdy w niniejszej analizie przyjęto wartość zdecydowanie mniejszą, odpowiednio 0,19 oraz 0,14. Należy również zauważyć, że w analizie Kwong 2010 [30] ujęto spadek użyteczności wynikający z wystąpienia również innych zdarzeń niepożądanych, takich jak: świąd, senność, zawroty głowy, ból głowy. W niniejszej analizie ekonomicznej nie uwzględniono tych zdarzeń niepożądanych, co było podejściem konserwatywnym, tj. podejściem na niekorzyść tapentadolu IR, gdyż większość wymienionych dodatkowych zdarzeń wystąpiła u mniejszego odsetka pacjentów stosujących tapentadol IR w porównaniu z morfiną IR.

Uwzględnienie, wynikających z analizy klinicznej, różnic w prawdopodobieństwie wystąpienia zdarzeń niepożądanych skutkowało różnicami w kosztach leczenia tych zdarzeń. Oszacowany Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych z perspektywy NFZ oszacowano na poziomie 233 zł w przypadku stosowania tapentadolu IR oraz 391 zł w przypadku aktualnej praktyki klinicznej. Z perspektywy NFZ+pacjent koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oszacowano na 238 zł w przypadku stosowania tapentadolu IR oraz 395 zł w przypadku aktualnej praktyki klinicznej. Z każdej z perspektyw ekonomicznych zastosowanie tapentadolu IR zmniejsza koszty leczenia zdarzeń niepożądanych o 158 zł.

Łączne koszty 3-dniowej terapii tapentadolem IR, z uwzględnieniem wyłącznie kosztów leków kształtowały się na nieznacznie wyższym poziomie w porównaniu z kosztami 3-dniowej aktualnej praktyki klinicznej: w przypadku perspektywy NFZ koszty były wyższe o około 10 zł, natomiast w przypadku perspektywy NFZ+pacjent koszty były wyższe o około 30 zł.

Trzydniowa terapia tapentadolem IR w porównaniu z aktualną praktyką kliniczną wiązała się z mniejszymi kosztami oraz wyższymi wynikami zdrowotnymi (lata życia skorygowane o jakość, QALY). Wobec powyższego terapię tapentadolem IR należy uznać za terapię dominującą nad aktualną praktyką kliniczną.

1.10. Wnioski końcowe

Analiza ekonomiczna wykazała, że wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Palexia® (tapentadol IR) wiąże się ze zmniejszeniem nakładów na leczenie ostrego bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego u osób dorosłych, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych.

Biorąc pod uwagę wysokość progu opłacalności kosztowej obowiązującego w Polsce (134 514 zł za uzyskanie dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość) oraz wyniki niniejszej analizy należy uznać, że terapia tapentadolem IR jest terapią opłacalną w porównaniu z aktualną praktyką kliniczną.

Wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Palexia® zapewniłoby pacjentom dostęp do skutecznego leczenia przeciwbólowego. Na podkreślenie zasługuje fakt, że zastosowanie tapentadolu IR oznacza istotnie mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych typowych dla opioidów takich jak nudności i wymioty. Zapobieganie wystąpieniu zdarzeń niepożądanych skutkowałoby nie tylko istotnym podniesieniem jakości życia chorych, ale również zmniejszyłoby wydatki płatnika publicznego związane z leczeniem tych zdarzeń niepożądanych.

2. ZAŁĄCZNIKI

2.1. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania tapentadolu IR.

Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (wyszukiwanie zakończone 22.01.2018): analizy ekonomiczne oceniające opłacalność tapentadolu IR

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Search yantil	1
2.	Search "{1R, 2R}-3-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol"	6
3.	Search BN200	0
4.	Search "CG 5503"	1
5.	Search CG5503	0
6.	Search "175591-23-8"	0
7.	Search "3 {3 dimethylamino 1 ethyl 2 methylpropyl} phenol"	1
8.	Search "phenol, 3-[(1R, 2R)-3-(dimethylamino)-1-ethyl-2-methylpropyl]-"	1
9.	Search "{-}(1R, 2R)-3-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol hydrochloride"	5
10.	Search "3-[(1R, 2R)-3-(Dimethylamino)-1-ethyl-2-methylpropyl]phenol"	1
11.	Search Nucynta	384
12.	Search Palexia®	8
13.	Search "tapentadol hydrochloride"	24
14.	Search tapentadol	383
15.	Search (((((((((((tapentadol) OR "tapentadol hydrochloride") OR Palexia®) OR Nucynta) OR "3-[(1R, 2R)-3-(Dimethylamino)-1-ethyl-2-methylpropyl]phenol") OR "{-}(1R, 2R)-3-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol hydrochloride") OR "phenol, 3-[(1R, 2R)-3-(dimethylamino)-1-ethyl-2-methylpropyl]-") OR "3 {3 dimethylamino 1 ethyl 2 methylpropyl} phenol") OR "175591-23-8") OR CG5503) OR "CG 5503") OR BN200) OR "{1R, 2R)-3-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol") OR yantil	385
16.	Search (economic* OR economics OR economic OR cost OR costs OR costing OR cost-effectiveness OR cost-utility OR cost-benefit OR pharmacoeconomic OR pharmacoeconomic* OR financ* OR CEA OR CUA OR CBA OR willingness-to-pay OR model OR decision tree OR probabilistic OR deterministic OR Markov OR simulation OR microsimulation)	3112078
17.	Search (((((((((((((((tapentadol) OR "tapentadol hydrochloride") OR Palexia®) OR Nucynta) OR "3-[(1R, 2R)-3-(Dimethylamino)-1-ethyl-2-methylpropyl]phenol") OR "{-}(1R, 2R)-3-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol hydrochloride") OR "phenol, 3-[(1R, 2R)-3-(dimethylamino)-1-ethyl-2-methylpropyl]-") OR "3 {3 dimethylamino 1 ethyl 2 methylpropyl} phenol") OR "175591-23-8") OR CG5503) OR "CG 5503") OR BN200) OR "{1R, 2R)-3-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol") OR yantil)) AND ((economic* OR economics OR economic OR cost OR costs OR costing OR cost-effectiveness OR cost-utility OR cost-benefit OR pharmacoeconomic OR pharmacoeconomic* OR financ* OR CEA OR CUA OR CBA OR willingness-to-pay OR model OR decision tree OR probabilistic OR deterministic OR Markov OR simulation OR microsimulation))	70

Tabela 21. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (wyszukiwanie zakończone 16.01.2018): analizy ekonomiczne oceniające opłacalność tapentadolu IR

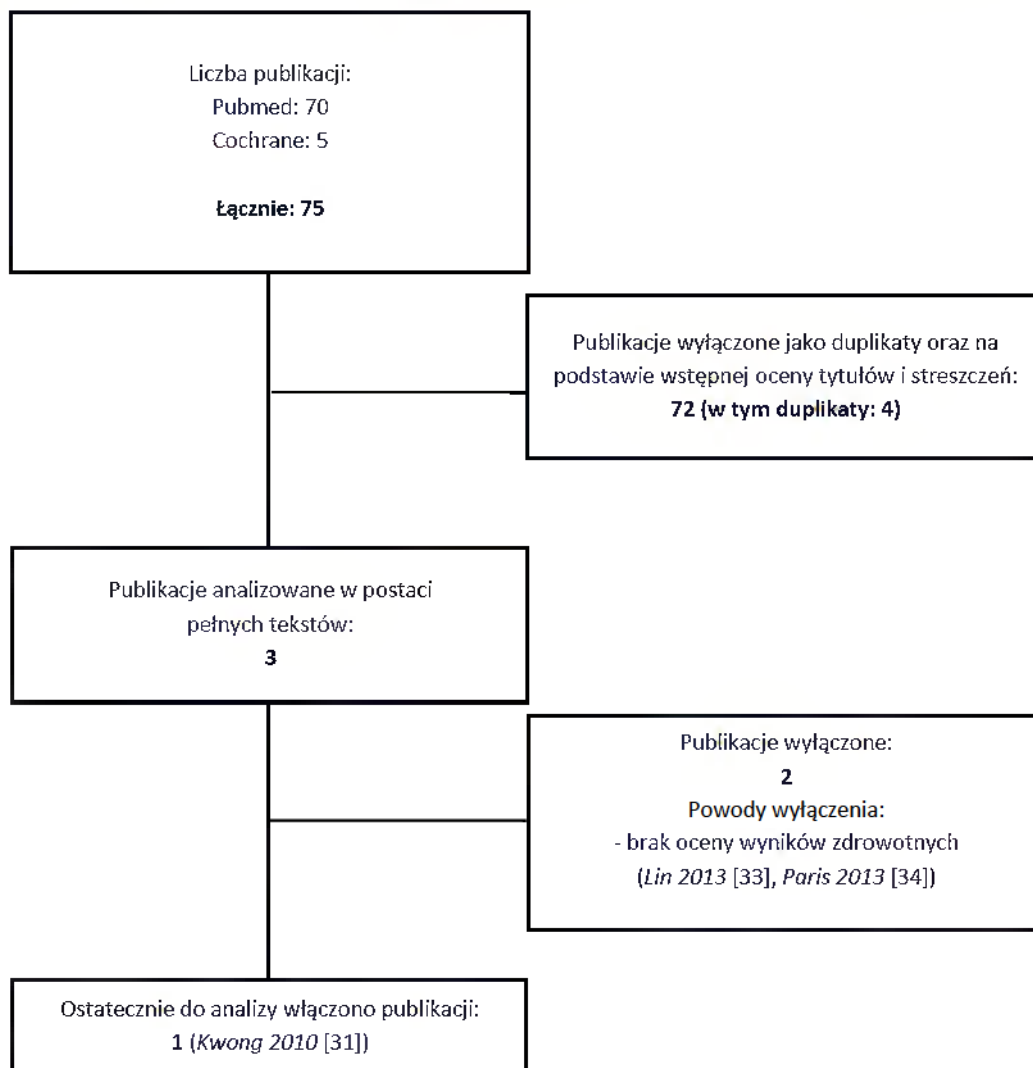
Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	tapentadol:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	171
2.	tapentadol hydrochloride:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
3.	Palexia®:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3
4.	Nucynta:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
5.	3-{{1R,2R}}-3-(Dimethylamino)-1-ethyl-2-methylpropyl}phenol: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.	phenol, 3-{{1R,2R}}-3-(dimethylamino)-1-ethyl-2-methylpropyl]-:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
8.	3 (3 dimethylamino 1 ethyl 2 methylpropyl) phenol:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
9.	175591-23-8:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
10.	CG5503:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
11.	CG 5503:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
12.	BN 200:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
13.	BN200:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
14.	Nucynta ER:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
15.	{1R,2R}-3-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
16.	yantil:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
17.	#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 or #16	171
w tym: 17 in Economic Evaluations		5

2.1.1. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania tapentadolu IR.

Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne oceniające opłacalność stosowania tapentadolu IR.



2.1.2. Charakterystyka analiz ekonomicznych włączonych do przeglądu

Tabela 22. Opis zidentyfikowanych analiz ekonomicznych

Publikacja	Interwencje	Populacja	Technika analityczna	Kraj /waluta /perspektywa	Składowe koszty	Punkty końcowe (kliniczne)	Wyniki i wnioski
Kwong 2010 [31]	<p>Leczenie ostrego bólu pooperacyjnego u pacjentów ambulatoryjnych przy zastosowaniu:</p> <ol style="list-style-type: none"> tapentadolu o natchmiasstowym uwalnianiu (100 mg); oksykodonu o natchmiasstowym uwalnianiu (15 mg). <p>Leczenie ostrego bólu innego niż pooperacyjny u pacjentów ambulatoryjnych przy zastosowaniu:</p> <ol style="list-style-type: none"> tapentadolu o natchmiasstowym uwalnianiu (50 mg); oksykodonu o natchmiasstowym uwalnianiu (10 mg). 	<p>Pacjenci ambulatoryjni z ostrym bólem pooperacyjnym i niepooperacyjnym</p>	<p>Analiza użyteczności kosztów (CUA), analiza efektywności kosztów (CEA)</p> <p>Model Markowa, analiza wrażliwości</p> <p>horyzont analizy:</p> <ul style="list-style-type: none"> 3 dni (ostry ból pooperacyjny); 10 dni (ostry ból inny niż pooperacyjny). 	<p>USA</p> <p>/dolar amerykański (\$), koszty przedstawią stan na 2008 rok /perspektywa płatnika publicznego (US managed care health plan as third-party payer)</p>	<p>1. Koszty leków:</p> <ul style="list-style-type: none"> tapentadolu IR; oksykodonu IR; alternatywnych opioidów (w przypadku pacjentów zmieniających terapię np. morfiny IR, hydrokodonu IR, oksymorfonu IR); stosowanych w leczeniu działań niepożądanych (np. leków przeciwszczepających i przeciwwymiotnych). <p>2. Pozostałe koszty medyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> rutynowych porad lekarskich; porad lekarskich związanych ze zmianą leczenia/przerwanieniem leczenia opioidami; rozmów telefonicznych do lekarza z powodu działań niepożądanych; porad lekarskich z powodu działań niepożądanych; wizyt w oddziałach ratunkowych z powodu działań niepożądanych; hospitalizacji z powodu działań niepożądanych. 	<ul style="list-style-type: none"> zyskane dni życia skorygowane o jakość (QALD gained, quality adjusted life days gained); zyskany dzień skutecznego leczenia (effective treatment-day gained) 	<p>Tapentadol IR jest strategią tańszą i przynoszącą lepsze efekty zdrowotne a zatem jest strategią dominującą nad oksykodonom IR, zarówno w przypadku leczenia ostrego bólu pooperacyjnego jak i leczenia ostrego bólu innego niż pooperacyjny.</p> <p><u>Wyniki analizy dla ostrego bólu pooperacyjnego:</u></p> <p><u>Średni koszt/pacjent:</u></p> <p>tapentadol IR 100 mg: \$52,90</p> <p>oksykodon IR 15 mg: \$55,99</p> <p><u>efekt (QALD):</u></p> <p>tapentadol IR 100 mg: 1,73</p> <p>oksykodon IR 15 mg: 1,68</p> <p><u>Wyniki analizy dla ostrego bólu innego niż pooperacyjny:</u></p> <p><u>Średni koszt/pacjent:</u></p> <p>tapentadol IR 50 mg: \$139,48</p> <p>oksykodon IR 10 mg: \$144,79</p> <p><u>efekt (QALD):</u></p> <p>tapentadol IR 50 mg: 6,03</p> <p>oksykodon IR 10 mg: 4,92</p>

Analiza wrażliwości wykazała stabilność wyników analizy podstawowej wykazujących dominację leczenia z udziałem tapentadolu IR nad leczeniem z udziałem oksykodonu IR.

2.2.Strategie wyszukiwania użyteczności

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania użyteczności.

Tabela 23. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (wyszukiwanie zakończone 12.03.2017 r.): użyteczności związane z leczeniem opioidami

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Search (((utility OR utilities OR utility*) AND ("quality of well-being" OR QoL OR "Quality of life" OR "standard gamble" OR "time trade-off" OR TTO OR "time tradeoff" OR hui OR hui1 OR hui2 OR hui3 OR euroqol OR "euro qol" OR "eq5d" OR "eq 5d"))))	7 951
2.	Search "opioid*"	93 421
3.	Search (("Pain" and "noncancer"))	984
4.	Search (("opioid*") AND (((("Pain" and "noncancer")))) AND (((utility OR utilities OR utility*) AND ("quality of well-being" OR QoL OR "Quality of life" OR "standard gamble" OR "time trade-off" OR TTO OR "time tradeoff" OR hui OR hui1 OR hui2 OR hui3 OR euroqol OR "euro qol" OR "eq5d" OR "eq 5d"))))	6

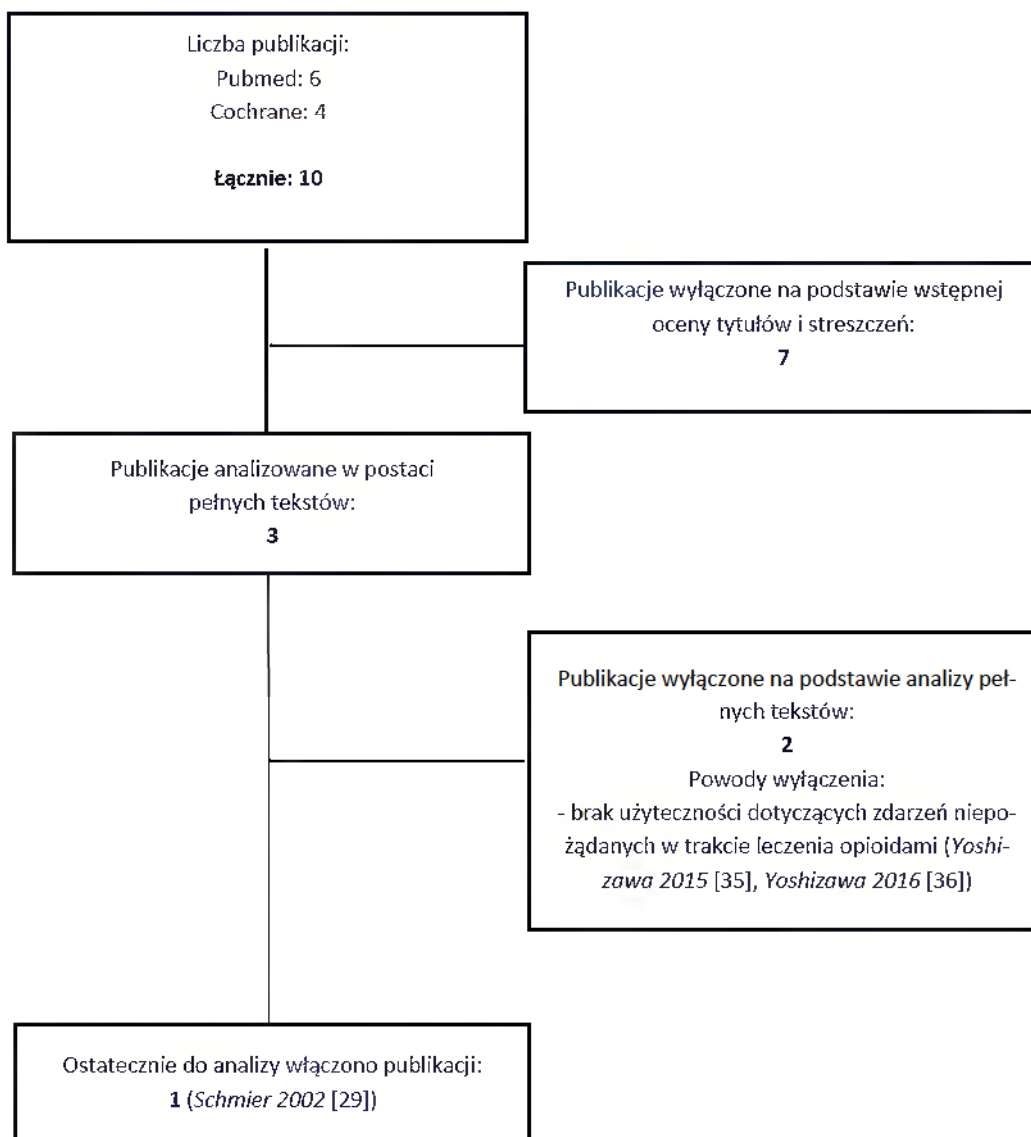
Tabela 24. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Cochrane (wyszukiwanie zakończone 12.03.2017 r.): użyteczności związane z leczeniem opioidami

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	{utility or utilities or utility*} and {"quality of well-being" or QoL or "Quality of life" or "standard gamble" or "time trade-off" or TTO or "time tradeoff" or hui or hui1 or hui2 or hui3 or euroqol or "euro qol" or "eq5d" or "eq 5d"}	5327
2.	"Pain" and "noncancer"	161
3.	opioid*	15620
4.	#2 and #3	129
5.	#1 and #2 and #3	4

2.2.1. Diagram wyszukiwania użyteczności

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania użyteczności.

Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności



2.2.2. Charakterystyka publikacji dotyczących użyteczności włączonych do analizy

Tabela 25. Publikacje dotyczące użyteczności włączone do raportu: *Schmier 2002*

Publikacja	Cel	Populacja	Metoda pomiaru użyteczności
<i>Schmier 2002</i> [29]	<ul style="list-style-type: none"> ocena preferencji dla wyników leczenia bólu u pacjentów z przewlekłym bólem nowotworowym albo innym niż nowotworowy; ocena jakości życia. 	<ul style="list-style-type: none"> przewlekły ból inny niż nowotworowy: 96 pacjentów (z ośrodków medycznych w Kanadzie, USA i Australii); przewlekły ból nowotworowy: 25 pacjentów (z ośrodków medycznych w Kanadzie). 	<ul style="list-style-type: none"> zdefiniowano stany mogące wystąpić w trakcie leczenia przeciwbólowego: wystąpienie zdarzeń niepożądanych, stopień nasilenia zdarzeń niepożądanych, stopień kontrolowania bólu, droga podania leku przeciwbólowego; pacjenci wypełnili ankietę w formie aplikacji komputerowej; ankietę przeprowadzono zgodnie z metodologią „Adaptive Conjoint Analysis (ACA)”; analiza typu „Conjoint” służy ocenie preferencji badanych w zakresie predefiniowanych stanów.

2.3.Strategie wyszukiwania polskich analiz kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych (nudności, wymioty, zaparcia)

W poniższej tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania polskich analiz kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych (nudności, wymioty, zaparcia).

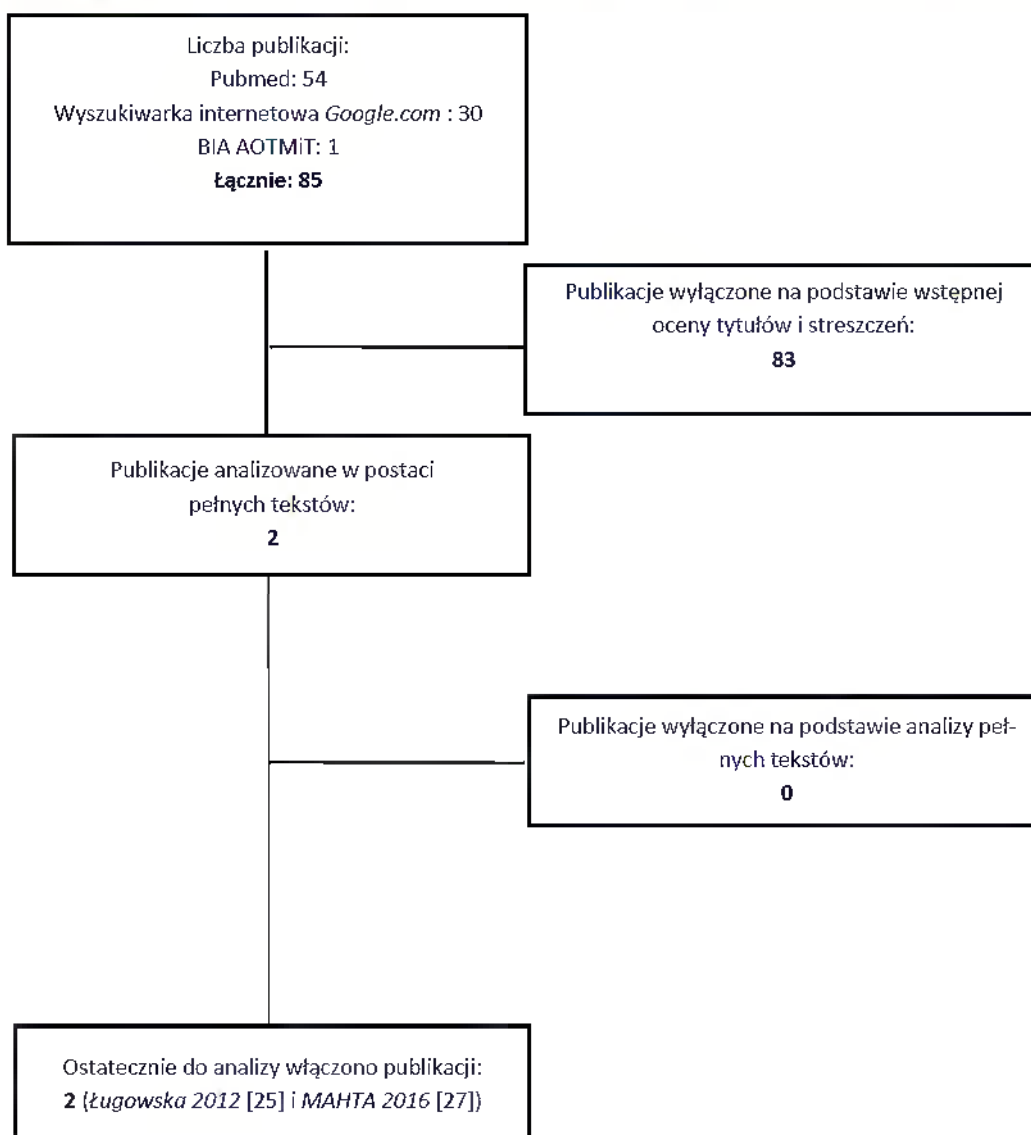
Tabela 26. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (wyszukiwanie zakończone 14.08.2017 r.): polskie analizy kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych (nudności, wymioty, zaparcia)

Baza publikacji medycznych / inne źródła publikacji	Wyszukiwane słowa/frazy (kwerenda)	Liczba wyników /zweryfikowane abstrakty, adresy stron internetowych	Liczba publikacji, w których przedstawiono koszty leczenia nudności lub wymiotów
PubMed	<i>"cost of adverse events" OR "costs of adverse events") and ("Poland" OR „Polish")</i>	54	0
Wyszukiwarka internetowa Google.com	<i>"cost" "adverse events" "costs of adverse events" "Poland" „Polish"</i>	30 (pierwsze 3 strony z wynikami)	1 <i>Ługowska 2012 [25]</i>
Wyszukiwanie dodatkowe: Biuletyn informacji publicznej AOTMIT [25]	<i>Leczenie ból z bólem</i>	30 (pierwsze 3 strony z wynikami)	1 (MAHTA 2016 [27])

2.3.1. Diagram wyszukiwania polskich analiz kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych (nudności, wymioty, zaparcia)

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania polskich analiz kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych (nudności, wymioty, zaparcia).

Diagram 3. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – polskie analizy kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych (nudności, wymioty, zaparcia)



3. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*). Wersja 3.0. Warszawa 2016; <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>.
2. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (załącznik do obwieszczenia Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 23 sierpnia 2016 r. (poz. 1536) z późniejszymi zmianami).
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
4. Charakterystyka produktu leczniczego Palexia®. Materiały udostępnione przez Wnioskodawcę.
5. [redacted] Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych – analiza problemu decyzyjnego. Kraków, sierpień 2018. Praca niepublikowana.
6. [redacted] Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych – analiza efektywności klinicznej. Kraków 2018. Praca niepublikowana.
7. [redacted] Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych – analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Kraków, sierpień 2018. Praca niepublikowana.
8. Załącznik nr 1 do Obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 31 października 2017 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2013–2015, Dostęp online: <http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2013-2015-na-poziomie-wojewodztw-nts2-i-podregionow-nts3,281,4.html>; data dostępu: 12.03.2018.
9. ATC/DDD Index. https://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=N02AX06, data dostępu 12.03.2018.
10. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2018 r.
11. Kleinert R, Lange C, Steup A, Black P, Goldberg J, Desjardins P. Single dose analgesic efficacy of tapentadol in postsurgical dental pain: The results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Anesth Analg* 2008; 107(6):2048-55.
12. Stegmann JU, Weber H, Steup A, Okamoto A, Upmalis D, Daniels S. The efficacy and tolerability of multiple-dose tapentadol immediate release for the relief of acute pain following orthopedic (bunionectomy) surgery. *Curr Med Res Opin* 2008;24(11):3185-96.
13. Daniels S, Casson E, Stegmann JU, Oh C, Okamoto A, Rauschkolb C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of the relative efficacy and tolerability of tapentadol IR and oxycodone IR for acute pain. *Curr Med Res Opin* 2009 Jun;25(6):1551-61.
14. Rekord z rejestru ClinicalTrials.gov – badanie NCT00613938
15. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00613938?term=NCT00613938&rank=1§=X4301256#othr>, data dostępu: 12.03.2018.
16. Daniels SE, Upmalis D, Okamoto A, Lange C, Haeussler J. A randomized, double-blind, phase III study comparing multiple doses of tapentadol IR, oxycodone IR, and placebo for postoperative (bunionectomy) pain. *Curr Med Res Opin* 2009;25(3):765-76.
17. http://filehosting.pharmacm.com/DownloadService.ashx?client=CTR_JNJ_6051&studyid=727&file-name=CR011215_CSR.pdf, data dostępu: 12.03.2018.

18. Hartrick C, Van Hove I, Stegmann JU, Oh C, Upmalis D. Efficacy and tolerability of tapentadol immediate release and oxycodone HCl immediate release in patients awaiting primary joint replacement surgery for end-stage joint disease: A 10-day, phase III, randomized, double-blind, active- and placebo-controlled study. *Clin Ther* 2009;31(2):260-71.
19. Richards P, Riff D, Kelen R, Stern W. A phase 3, randomized, double-blind comparison of analgesic efficacy and tolerability of Q8003 vs Oxycodone or Morphine for moderate-to-severe postoperative pain following bunionectomy surgery. *Pain Medicine* 2013; 14:1230-1238.
20. Hale M et al. "Tolerability of tapentadol immediate release in patients with lower back pain or osteoarthritis of the hip or knee over 90 days: a randomized, double-blind study" *Curr Med Res Opin* 2009; 25 (5): 1095-110.
21. Etropolski MS, Okamoto A, Shapiro DY, Rauschkolb Ch. Dose conversion between tapentadol immediate and extended release for low back pain. *Pain Physician* 2010; 13; 61-70.
22. Kress HG, Koch ED, Kosturski H et al. Tapentadol prolonged release for managing moderate to severe, chronic malignant tumor-related pain. *Pain Physician* 2014; 17; 329-343.
23. Kocot-Kępska M. Tapentadol – nowy lek przeciwbólowy. Portal Medycyna Praktyczna, 24.03.2017 [https://www.mp.pl/bol/ekspert/160090,nowy-lek-przeciwbolowy-tapentadol] (ostatni dostęp 06.03.2018).
24. Zhang J, Yu KF. What's the relative risk? A method of correcting the odds ratio in cohort studies of common outcomes. *JAMA*. 1998 Nov 18;280(19):1690-1.
25. Biuletyn Informacji Publicznej (BIP) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). <http://bipold.aotm.gov.pl/>, data dostępu 14.08.2018 r.
26. Ługowska I, Szkultecka-Dębek M, Sozańska-Solak A, et al. Stage III/IV Melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. *Journal of Health Policy and Outcomes Research* 2012, 2, 41-47.
27. MAHTA Sp. z o.o. Targin® (oksykodon+nalokson) w leczeniu dorosłych chorych z silnym bólem oraz w zapobieganiu zaporciom wywołanym przez opioidy – analiza ekonomiczna. Warszawa, 2016 rok. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/108/AW/108_AW_2_OT_4350_8_AE_Targin_20160701.pdf, ostatnia data dostępu 14.08.2018 r.
28. Załącznik nr 1 do zarządzenia Prezesa NFZ, z dnia 29 czerwca 2018 r. Nr 64/2018/DSOZ
29. Schmier JK, Palmer CS, Flood EM, Gourlay G. Utility assessments of opioid treatment for chronic pain. *Pain Med*. 2002 Sep;3(3):218-30.
30. Mallick-Searle T, Fillman M. The pathophysiology, incidence, impact, and treatment of opioid-induced nausea and vomiting. *Journal of the American Association of Nurse Practitioners* 2017; 29: 704–710.
31. Kwong WJ, Ozer-Stillman I, Miller JD, Haber NA, Russell MW, Kavanagh S. Cost-effectiveness analysis of tapentadol immediate release for the treatment of acute pain. *Clin Ther*. 2010 Sep;32(10):1768-81
32. Charakterystyka produktu leczniczego Sevredol. Dostęp online http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Sevredol_tab_powl_20.pdf, data dostępu 14.03.2018.
33. Lin J, Chow W, Kim MS, Rupnow MF. Real-world treatment pattern and outcomes among patients who took tapentadol IR or oxycodone IR. *J Med Econ*. 2013;16(5):685-90.
34. Paris A, Kozma CM, Chow W, Patel AM, Mody SH, Kim MS. Modeling the Frequency and Costs Associated with Postsurgical Gastrointestinal Adverse Events for Tapentadol IR versus Oxycodone IR. *Am Health Drug Benefits*. 2013 Nov;6(9):567-75.
35. Yoshizawa K, Kawai K, Fujie M, Suzuki J, Ogawa Y, Yajima T, Yokomori J. Overall safety profile and effectiveness of tramadol hydrochloride/acetaminophen in patients with chronic noncancer pain in Japanese real-world practice. *Curr Med Res Opin*. 2015 Nov;31(11):2119-29.
36. Yoshizawa K, Kobayashi H, Fujie M, Ogawa Y, Yajima T, Kawai K. Estimation of minimal clinically important change of the Japanese version of EQ-5D in patients with chronic noncancer pain: a retrospective research using real-world data. *Health Qual Life Outcomes*. 2016 Mar 1;14:35.
37. Biondi D, Xiang J, Benson C, Etropolski M, Moskovitz B, Rauschkolb C. Tapentadol immediate release versus oxycodone immediate release for treatment of acute low back pain. *Pain Physician* 2013; 16: E237-E246.
38. Vorsanger GJ, Farrell J, Xiang J, Chow W, Moskovitz BL, Rosenthal NR. Tapentadol, oxycodone or placebo for acute pain of vertebral compression fractures: A randomized Phase IIIb study. *Pain Manage* 2013;3(2):109-18.

39. Vorsanger GJ, Klopfer AM, Xiang J, Benson CJ, Moskovitz BL, Rosenthal NR. Immediate-release tapentadol or oxycodone for treatment of acute postoperative pain after elective arthroscopic shoulder surgery: A randomized, phase IIIb study. *J Opioid Manage* 2013;9(4):281-90.

4. SPIS TABEL

Tabela 1. Wyniki analizy	7
Tabela 2. Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych: nudności/wymioty	17
Tabela 3. Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych: zaparcia	18
Tabela 4. Koszty jednostkowe wnioskowanych opakowań produktu leczniczego Palexia®	19
Tabela 5. Kalkulacje uśrednionych dawek dobowych tapentadolu IR	20
Tabela 6. Koszty średniej dziennej dawki tapentadolu IR (produkt leczniczy Palexia®)	20
Tabela 7. Koszty jednostkowe morfiny w postaci tabletek o niemodyfikowanym uwalnianiu	21
Tabela 8. Kalkulacje średniej dawki dziennej morfiny IR	21
Tabela 9. Koszty jednostkowe oksykodonu ER	21
Tabela 10. Udział w liczbie RDD przejętych przez tapentadol IR od morfiny IR oraz oksykodonu ER	22
Tabela 11. Udział tapentadolu IR, morfiny IR oraz oksykodonu ER w poszczególnych rodzajach bólu	22
Tabela 12. Jednostkowe koszty leczenia zdarzeń niepożądanych przyjęte w analizie ekonomicznej	24
Tabela 13. Użyteczności w terapii doustnej leczenia bólu: <i>Schmier 2002</i>	24
Tabela 14. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu	27
Tabela 15. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych; analiza ekonomiczna tapentadol IR vs komparator uśredniony.	31
Tabela 16. Wyniki analizy podstawowej; tapentadol IR vs komparator uśredniony.	32
Tabela 17. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości	34
Tabela 18. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości	42
Tabela 19. Wyniki analizy progowej (ceny zbytu netto produktu leczniczego Palexia®, dla których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy ustawowej wysokości progu opłacalności)	45
Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (wyszukiwanie zakończone 22.01.2018): analizy ekonomiczne oceniające opłacalność tapentadolu IR	55
Tabela 21. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (wyszukiwanie zakończone 16.01.2018): analizy ekonomiczne oceniające opłacalność tapentadolu IR	55
Tabela 22. Opis zidentyfikowanych analiz ekonomicznych	58
Tabela 23. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (wyszukiwanie zakończone 12.03.2017 r.): użyteczności związane z leczeniem opioidami	59
Tabela 24. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Cochrane (wyszukiwanie zakończone 12.03.2017 r.): użyteczności związane z leczeniem opioidami	59
Tabela 25. Publikacje dotyczące użyteczności włączone do raportu: <i>Schmier 2002</i>	61
Tabela 26. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (wyszukiwanie zakończone 14.08.2017 r.): polskie analizy kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych (nudności, wymioty, zaparcia)	62

5. SPIS WYKRESÓW I DIAGRAMÓW

Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne oceniające opłacalność stosowania tapentadolu IR.....	57
Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności.....	60
Diagram 3. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – polskie analizy kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych (nudności, wymioty, zaparcia).....	63
Wykres 1. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości; perspektywa NFZ, wariant z RSS.....	40
Wykres 2. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości; perspektywa NFZ, wariant bez RSS.....	40
Wykres 3. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości; perspektywa NFZ+pacjent, wariant z RSS.....	41
Wykres 4. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości; perspektywa NFZ+pacjent, wariant bez RSS.....	41
Wykres 5. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: krzywe akceptowalności (prawdopodobieństwo opłacalności przy różnych progach opłacalności).....	43
Wykres 6. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: rozrzut różnic w kosztach oraz wynikach zdrowotnych w 1 000 symulacji.....	43