

Metylonaltrekson (Relistor[®]) w leczeniu zaparcia wywołanego opioidami u chorych leczonych paliatywnie

Analiza ekonomiczna

Warszawa, 11 maj 2019

Autorzy

[Redacted]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.

ul. Mickiewicza 63

01-625 Warszawa

tel/fax +48 22 468 05 34

kontakt@healthquest.pl

<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

VP Valeant Sp. z o.o. Sp. j.

ul. Marynarska 15

02-674 Warszawa

Informacje dodatkowe

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez VP Valeant Sp. z o.o. Sp. j.

[Redacted]

Wykaz skrótów i akronimów

ABC	analiza efektywności klinicznej
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
CEAC	krzywa akceptowalności (ang. <i>cost-effectiveness acceptability curve</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
EQ-5D	kwestionariusz oceny stanu zdrowia EQ-5D, opracowany przez grupę EuroQol
HR	hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
MNTX	metylonaltrekson
MZ	Minister Zdrowia
n.d.	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OIC	zaparcie wywołane opioidami (ang. <i>opioid-induced constipation</i>)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i>)
PaP	paliatywna skala prognostyczna (ang. <i>palliative prognostic score</i>)
RFL	wypróżnieniem bez stosowania środków doraźnych (ang. <i>rescue-free laxation</i>)
RFMB	wypróżnieniem bez stosowania środków doraźnych (ang. <i>rescue-free bowel movement</i>)
RSS	mechanizm dzielenia ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)

Streszczenie

Cel

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem preparatu Relistor® (metylonaltrekson), tj. zasadności uwzględniającej zarówno koszt stosowania, jak i uzyskiwane efekty zdrowotne w leczeniu zaparcia wywołanego opioidami (OIC, ang. *opioid-induced constipation*) u pacjentów w wieku powyżej 18. roku życia leczonych paliatywnie, u których odpowiedź na środki przeczyszczające nie jest wystarczająca i którzy nie są kwalifikowani do terapii preparatem złożonym oxicodonu hydrochloridum + naloxoni hydrochloridum.

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy, obejmuje jedną prezentację preparatu Relistor®:

- 12 mg/0,6 ml × 7 fiolek.

Metoda

W analizie uwzględniono [REDAKTOWANO]

- refundacja apteczna z odpłatnością ryczałtową;

Wnioskodawca przewidział schemat podziału ryzyka (RSS).

W ramach niniejszej analizy porównano koszty i konsekwencje leczenia metylonaltreksonem + leczeniem standardowym względem samego leczenia standardowego. Dobór komparatorów wynikał z rozważań przedstawionych w analizie problemu decyzyjnego. W chwili obecnej w Polsce nie jest dostępna ani nie jest refundowana inna technologia medyczna we wskazaniu objętym wnioskiem, z tego względu w analizie przedstawiono porównanie z naturalnym przebiegiem choroby (jako technologia opcjonalną uwzględniono aktualnie stosowane leczenie standardowe).

W świetle uzyskanych wyników analizy klinicznej (wykazanie wyższości metylonaltreksonu + leczenia standardowego względem uwzględnionej technologii opcjonalnej), przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności, w której wyniki mierzono w zyskanych latach życia skorygowanych o jakość (QALY) i przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR). Przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności uzasadnione jest również ze względu na wpływ zaparcia wywołanego opioidami na jakość życia pacjentów.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu zbudowanego na potrzeby niniejszej oceny, w oparciu o założenia zaczerpnięte z publikacji Movik 2009 oraz Eamshaw 2010, publikacje zidentyfikowane w trakcie przeglądu analiz ekonomicznych. Model zaimplementowano w programie Microsoft Excel. Wartości i założenia pochodzące z Movik 2009 oraz Eamshaw 2010 uzupełniono danymi literaturowymi z innych źródeł, przy czym w pierwszej kolejności poszukiwano publikacji opisujących populację i koszty leczenia OIC w Polsce. W analizie wykorzystano model Markowa. W modelu wyróżniono cztery stany zdrowia: wypróżnienie w ciągu 4 h od podania leku, bez stosowania środków dożońnych; wypróżnienie w ciągu 4-24 h od podania leku, bez stosowania środków dożońnych; brak wypróżnienia po 24 h, konieczność zastosowania środków dożońnych (ang. *rescue therapy*); zgon. Jako główne źródło danych klinicznych wykorzystano dane pochodzące z badań: Thomas 2008, Slatkin 2009 oraz Bull 2015 (badania bezpośrednio porównujące metylonaltrekson z leczeniem standardowym). W zakresie wartości użyteczności w modelu jako główne źródło danych wykorzystano badanie Penning-van Beest 2010, powyższe badanie stanowiło również główne źródło wartości użyteczności wykorzystanych w modelu Eamshaw 2010. Koszty szacowano w oparciu o dane przekazane przez wnioskodawcę oraz w przypadku preparatów stosowanych w ramach leczenia standardowego, ze względu na fakt, że żaden z uwzględnionych w modelu standardowych środków przeczyszczających, nie jest aktualnie refundowany w Polsce ich koszt oszacowano poprzez losowe wybranie jednego, dostępnego na polskim rynku preparatu, zawierającego analizowaną substancję. W modelu uwzględniono [REDAKTOWANO] refundację apteczną (katalog A1) [REDAKTOWANO].

Jako podstawę konstrukcji, w zakresie

zużycia zasobów i kosztów przyjęto dane literaturowe (m.in. dane przedstawione w ChPL) oraz dane przekazane przez eksperta klinicznego.

W przypadku uwzględnienia refundacji aptecznej metylonalotreksonu analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] W obu przypadkach analizę przeprowadzono w dwóch wariantach tj. z uwzględnieniem i nieuwzględnieniem zaproponowanego przez wnioskodawcę mechanizmu RSS. W niniejszym streszczeniu ograniczono opis wyników do wyników z uwzględnieniem umów podziału ryzyka, ze względu na fakt, że dla płatnika publicznego są to na jisto tniejsze i na jbardziej j informatywne wyniki.

Wyniki

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Podsumowanie

Wyniki analizy wykazały, że terapia metylonalotreksonem stosowanym w skojarzeniu z lekami standardowymi jest opcją kosztowo-efektywną. Analiza wykazała, że leczenie metylonalotreksonem jest droższe od leczenia standardowego, ale w każdym przypadku wiąże się z przyrostem QALY oraz LY dla wnioskowanej interwencji, co zostało potwierdzone zarówno w wynikach analizy jednokierunkowej, jak i analizy probabilistycznej.

1 Wprowadzenie

1.1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem preparatu Relistor® (metylonaltrekson), tj. zasadności uwzględniającej zarówno koszt stosowania, jak i uzyskiwane efekty zdrowotne w leczeniu zaparcia wywołanego opioidami (OIC, ang. *opioid-induced constipation*) u pacjentów w wieku powyżej 18. roku życia leczonych paliatywnie, u których odpowiedź na środki przeczyszczające nie jest wystarczająca i którzy nie są kwalifikowani do terapii preparatem złożonym oxycodoni hydrochloridum + naloxoni hydrochloridum.

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy, obejmuje jedną prezentację preparatu Relistor®:

- 12 mg/0,6 ml x 7 fiolek.

1.2 Komparatory

Wybór komparatorów dla metylonaltreksonu wraz z uzasadnieniem został opisany w Analizie Problemu Decyzyjnego [APD Relistor]. W chwili obecnej w Polsce nie jest dostępna ani nie jest refundowana inna technologia medyczna we wskazaniu objętym wnioskiem, stąd zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r, w analizie przedstawiono porównanie z naturalnym przebiegiem choroby (jako technologii opcjonalną uwzględniono leczenie standardowe tj. tradycyjnie stosowane leki przeczyszczające).

W Polsce, u pacjentów leczonych paliatywnie, stosowane są następujące tradycyjne leki przeczyszczające [Dzierżanowski 2019]:

- środki zwiększające objętość mas kałowych tj. leki ziołowe;
- środki o działaniu osmotycznym tj. laktuloza, makrogole;
- środki zmiękczone kał tj. parafina ciekła, dokuzan sodowy;
- leki o działaniu drażniącym (kontaktowym) tj. preparaty ziołowe, bisakodyl, glicerol.

W przypadku, gdy powyżej wymienione środki przeczyszczające nie przyczyniły się do skutecznego leczenia zaparcia, stosowane jest postępowanie interwencyjne, które obejmuje:

- wlewki doodbytnicze;
- ręczne wydobycie stolca.

Jak podkreślono w APD, powyżej wymienione metody postępowania interwencyjnego należą do leczenia źle tolerowanego przez pacjentów i niosą ze sobą zwiększone ryzyko powikłań, w tym przedwczesnego zgonu [APD Relistor].

W rozdziale 2.5.2 wymieniono szczegółowe standardowe leki przeczyszczające uwzględnione w ramach niniejszej analizy po stronie komparatora.

1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie

Z uwagi na charakter choroby, przyjęto dożywotni horyzont analizy. Jest to podejście zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA), wg których w przypadku technologii medycznych, których wyniki ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta [AOTMiT 2016]. Biorąc pod uwagę przeżywalność pacjentów tj. krzywe przeżycia pacjentów leczonych paliatywnie, horyzont ten został ograniczony do 210 dni w przypadku uwzględnienia refundacji aptecznej metylonaltreksonu [REDACTED]

[REDACTED]. W ramach analizy wrażliwości, testowano alternatywne krzywe przeżycia pacjentów leczonych paliatywnie [REDACTED]

Horyzont analizy w żadnym przypadku nie przekroczył roku, w związku z czym nie uwzględniono dyskontowania kosztów i efektów.

1.7 Cena przedmiotowej technologii

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2 Metodyka analizy

2.1 Ogólna charakterystyka

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu zbudowanego na potrzeby niniejszej oceny, w oparciu o założenia zaczerpnięte z publikacji Movik 2009 oraz Earnshaw 2010, publikacje odnalezione w trakcie przeglądu analiz ekonomicznych.

Model zaimplementowano w programie Microsoft Excel. Wartości i założenia pochodzące z Movik 2009 oraz Earnshaw 2010 uzupełniono danymi literaturowymi z innych źródeł, przy czym w pierwszej kolejności poszukiwano publikacji opisujących populację i koszty leczenia OIC w Polsce. W analizie wykorzystano model Markova. W modelu wyróżniono cztery stany zdrowia: wypróżnienie w ciągu 4 h od podania leku, bez stosowania środków doraźnych; wypróżnienie w ciągu 4-24 h od podania leku, bez stosowania środków doraźnych; brak wypróżnienia po 24 h, konieczność zastosowania środków doraźnych (ang. *rescue therapy*); zgon. Jako główne źródło danych klinicznych wykorzystano dane pochodzące z badań: Thomas 2008, Slatkin 2009 oraz Bull 2015 (badania bezpośrednio porównujące metylonal trekson z leczeniem standardowym). W zakresie wartości użyteczności w modelu jako główne źródło danych wykorzystano badanie Penning-van Beest 2010, powyższe badanie stanowiło również główne źródło wartości użyteczności wykorzystanych w modelu Earnshaw 2010. Koszty szacowano w oparciu o dane przekazane przez wnioskodawcę oraz w przypadku preparatów stosowanych w ramach leczenia standardowego, ze względu na fakt, że żaden z uwzględnionych w modelu standardowych środków przeczyszczających, nie jest aktualnie refundowany w Polsce ich koszt oszacowano poprzez losowe wybranie jednego, dostępnego na polskim rynku preparatu, zawierającego analizowaną substancję. W modelu uwzględniono [REDAKTOWANE], refundację apteczną (katalog A1) [REDAKTOWANE]. Jako podstawę konstrukcji, w zakresie zużycia zasobów i kosztów przyjęto dane literaturowe (m.in. dane przedstawione w ChPL) oraz dane przekazane przez eksperta klinicznego.

2.2 Opis modelu

Jak wspomniano w rozdziale 2.1, w analizie wykorzystano model Markova. W modelu uwzględniono cztery stany zdrowia – patrz Rys. 1:

- wypróżnienie w ciągu 4 h od podania leku, bez stosowania środków doraźnych;
- wypróżnienie w ciągu 4-24 h od podania leku, bez stosowania środków doraźnych;
- brak wypróżnienia po 24 h, konieczność zastosowania środków doraźnych (ang. *rescue therapy*);
- zgon.

W modelu uwzględniono również stan: podanie leku, przy czym nie jest to odrębny stan zdrowia, a jedynie pomocniczy stan, w którym naliczane są koszty analizowanych leków.

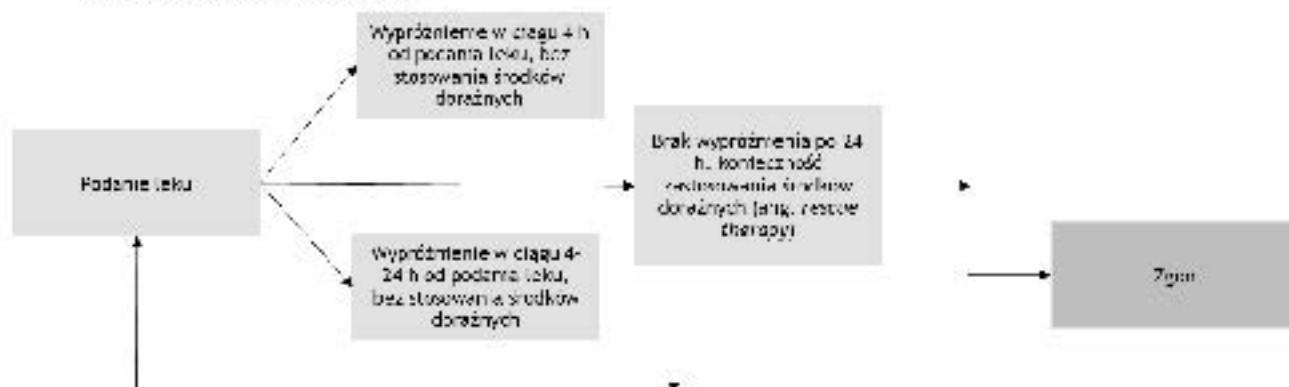
Ze względu na dawkowanie metylonaltreksonu co dwa dni, w modelu zastosowano 1-dniowe cykle. Nie zastosowano korekty połowy cyklu, ponieważ miałyby to nieznaczny wpływ na wyniki końcowe analizy, co wynika z krótkiego, 1-dniowego cyklu.

Pacjenci wchodzą do modelu w stanie „zaparcie” i w pierwszym dniu wszyscy otrzymują analizowane terapie tj. metylonaltrekson + leczenie standardowe lub samo leczenie standardowe. W pierwszym dniu, po podaniu analizowanych leków oceniana jest odpowiedź na leczenie. Punkty czasowe, w których oceniana jest odpowiedź na leczenie, przyjęto zgodnie z punktami końcowymi ocenianymi w badaniach stanowiących główne źródło danych z zakresu skuteczności leczenia metylonaltreksonem lub opieką standardową tj. Thomas 2008, Slatkin 009 oraz Bull 2015. Pierwsza ocena odpowiedzi na leczenie wykonywana jest po 4 h od podania analizowanych preparatów. Pacjenci, u których wystąpi wypróżnienie po 4 h od podania leków, nie mają zaparcia i w modelu przyjęto, że do momentu kolejnego podania leków spędzają dwa pełne dni w stanie „bez zaparcia”. Kolejna ocena odpowiedzi, dotyczy wypróżnienia w okresie od 4 do 24 h od podania leków. Przyjęto, że pacjenci, u których wypróżnienie wystąpi w ciągu 4-24 h od podania leku w dniu podania leków spędzają pół dnia w stanie „zaparcie”, a następnie kolejne pół dnia oraz kolejny cały dzień po podaniu leku spędzają w stanie „bez zaparcia”. Pacjenci, u których wypróżnienie nie wystąpi w ciągu 24h od podania leku, wymagają doraźnego leczenia w kolejnym dniu (ang. *rescue therapy*). Przyjęto, że pacjenci z powyższej grupy w dniu podania leków spędzają cały dzień w stanie „zaparcie”, natomiast kolejnego dnia, po zastosowaniu doraźnego leczenia, występuje u nich wypróżnienie i cały kolejny dzień spędzają w stanie „bez zaparcia”. Podobne założenia, przyjęto również w modelu Movik 2009 (model zidentyfikowany w trakcie przeglądu analiz ekonomicznych). Założenia, odnośnie czasu, jaki pacjenci spędzają w danym stanie tj. „zaparcie” vs „bez zaparcia”, skonsultowano również z ekspertem klinicznym, który potwierdził ich poprawność.

Ponadto pacjenci, znajdujący się w poszczególnych analizowanych stanach, w każdym dniu analizowanego horyzontu czasowego narażeni są na zgon. W modelu zróżnicowano prawdopodobieństwo zgonu, w zależności od stanu zdrowia pacjentów tj. pacjenci z zaparciem mają wyższe ryzyko zgonu względem pacjentów bez zaparcia – powyższą zależność udowodniono w publikacji Janku 2016.

Wszyscy pacjenci, którzy przeżyją dwa dni tj., dzień podania leku oraz kolejny dzień po podaniu leku, w następnym dniu ponownie otrzymują analizowane preparaty. Koszty leków naliczane są w stanie „podanie leku”.

Rys. 1. Schemat modelu.



Poniżej podsumowano główne założenia modelu:

- model bazuje na różnicach w zakresie jakości życia pacjentów bez zaparcia względem jakości życia pacjentów z zaparciem (w modelu uwzględniono różne wartości użyteczności dla pacjentów znajdujących się w stanie: „brak zaparcia” vs „zaparcie”) oraz różnicach w zakresie ryzyka zgonu pacjentów z zaparciem vs pacjentów bez zaparcia [w modelu pacjentom bez zaparcia (pacjenci z odpowiedzią na leczenie, tj. wypróżnieniem), przypisano prawdopodobieństwo zgonu oszacowane dla pacjentów leczonych paliatywnie. Natomiast pacjentom z zaparciem, przypisano wyższe ryzyko zgonu, zgodnie z danymi przedstawianymi w publikacji Janku 2016];
- w modelu nie różnicowano wartości użyteczności w zależności od stosowanego leczenia tj. uwzględniono takie same wartości użyteczności dla pacjentów stosujących metylonal trekson + leczenie standardowe oraz dla pacjentów stosujących samo leczenie standardowe;
- przyjęto, że leczenie standardowe jest takie samo zarówno w przypadku pacjentów otrzymujących metylonal trekson jak i pacjentów otrzymujących samo leczenie standardowe;
- pacjenci, u których odpowiedź na podany lek występuje po 4 h od podania leku, spędzają dwa dni w stanie „bez zaparcia” – do momentu kolejnego podania leku;
- pacjenci, u których odpowiedź na podany lek występuje po 4-24 h od podania leku, spędzają 0,5 dnia w stanie „zaparcie”, a kolejne 1,5 dnia do momentu podania kolejnej dawki spędzają w stanie „bez zaparcia”;
- pacjenci, u których odpowiedź nie wystąpi w ciągu 24h od podania leku, mają stosowane doraźne leczenie, po którym występuje wypróżnienie. W efekcie pacjenci z powyższej grupy w dzień podania leku (przez cały dzień) znajdują się w stanie „zaparcie”, a następnego dnia (cały dzień), po zastosowaniu doraźnego leczenia, znajdują się w stanie „bez zaparcia”;
- w modelu założono, że odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie po 4 h lub po 4-24 h jest stały w całym horyzoncie analizy;
- zarówno w przypadku metylonal treksonu + leczenia standardowego jak i samego leczenia standardowego przyjęto, że ocena odpowiedzi na zastosowane leczenie

przeprowadzana jest co 2 dni, zgodnie ze schematem dawkowania metylonałtreksonu (przy czym leki standardowe podawane są codziennie).

2.3 Parametry kliniczne

2.3.1 Odpowiedź na leczenie

W zakresie odpowiedzi na leczenie, w modelu uwzględniono następujące definicje odpowiedzi:

- odsetek pacjentów z wypróżnieniem bez stosowania środków doraźnych [RFL (ang. *rescue-free laxation*)/RFMB (ang. *rescue-free bowel movement*)] w ciągu 4 godzin od podania produktu leczniczego;
- odsetek pacjentów z wypróżnieniem bez stosowania środków doraźnych w ciągu 4 do 24 godzin od podania produktu leczniczego;
- odsetek pacjentów bez wypróżnienia po 24 godzinach od podania produktu leczniczego.

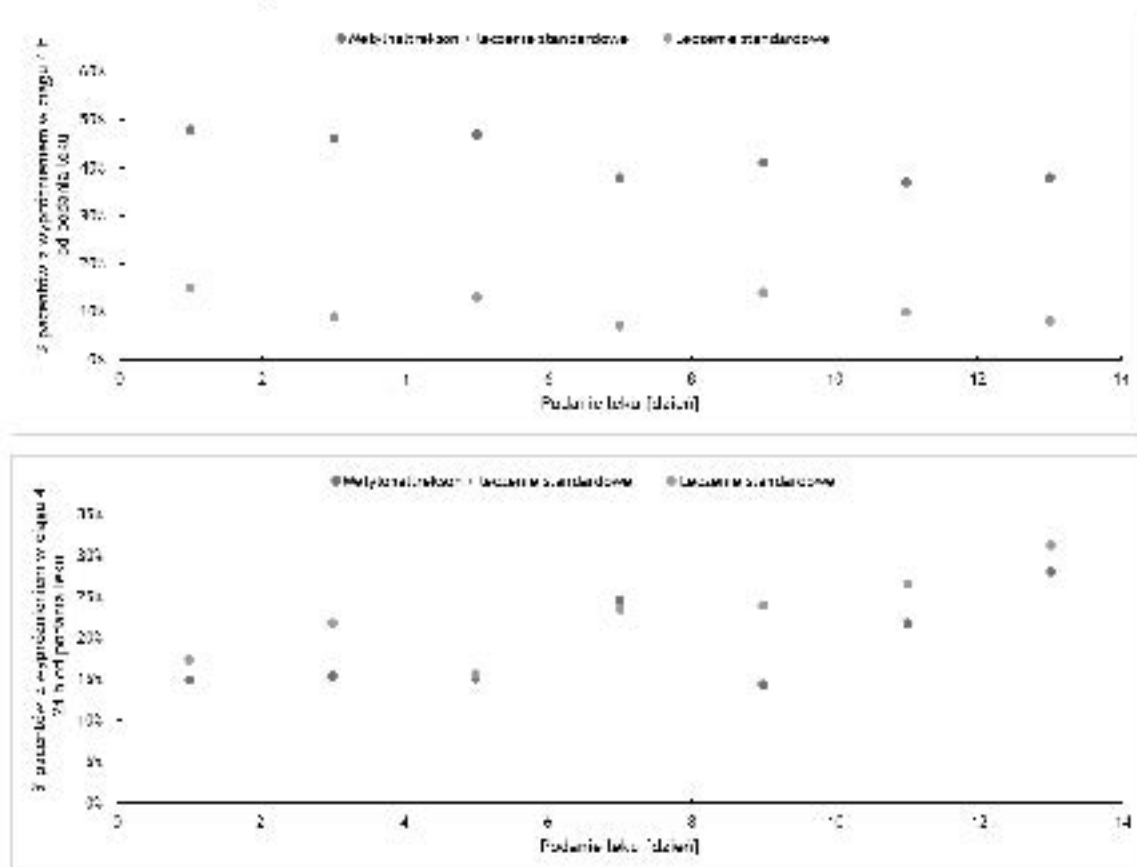
W przypadku odsetka pacjentów z wypróżnieniem w ciągu 4 godzin od podania leku, uwzględniono bezpośrednie dane z badań Thomas 2008, Slatkin 2009 oraz Bull 2015 – badania porównujące metylonałtrekson + leczenie standardowe z samym leczeniem standardowym. W przypadku odsetka pacjentów z odpowiedzią między 4 a 24 godziną od podania leków, również uwzględniono dane z powyżej wymienionych badań, tj. w powyższych badaniach oceniano odsetek pacjentów z wypróżnieniem po 24 godzinach od podania leków. Na potrzeby modelu od danych odnośnie odsetka pacjentów z wypróżnieniem po 24 godzinach odjęto dane odnośnie odsetka pacjentów z wypróżnieniem po 4 h, dzięki czemu uzyskano dane dla zakresu 4-24 godzin. W przypadku badania Thomas 2008, w głównej publikacji raportowano jedynie ogólne dane odnośnie odsetka pacjentów z wypróżnieniem po 24 godzinach w ciągu całego horyzontu badania (tj. 14 dni). W analizie ekonomicznej Earnshaw 2010, w której m.in. wykorzystano dane z badania Thomas 2008, przedstawiono dane odnośnie odsetka pacjentów z wypróżnieniem po 24 h dla poszczególnych dni, kiedy podawane były badane leki – dane przyjęte na podstawie wyników z raportu do badania Thomas 2008 (*clinical study report*). Ze względu na fakt, że powyższe dane pokrywały się z zakresem raportowanym w głównej publikacji do Thomas 2008, w modelu wykorzystano dane przedstawione w Earnshaw 2010. Odsetek pacjentów z brakiem wypróżnienia w ciągu 24 godzin od podania leków, oszacowano poprzez odjęcie od 100% odsetka pacjentów z wypróżnieniem w ciągu 4 h oraz odsetka pacjentów z wypróżnieniem w ciągu 4-24.

W przypadku badania Thomas 2008, dane uwzględnione w modelu pochodzą z dwutygodniowej, podwójnie zaślepionej fazy badania – w badaniu analizowano siedem dawek metylonałtreksonu. Podobnie w przypadku badania Bull 2015, horyzont podwójnie zaślepionej fazy wyniósł 14 dni. Jedynie w przypadku badania Slatkin 2009, w przypadku fazy podwójnie zaślepionej, analizowano pojedyncze podanie metylonałtreksonu.

W zakresie uwzględnionych parametrów dotyczących skuteczności leczenia, w modelu przyjęto założenie, że odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie po 4 h lub po 4-24 h jest stały w całym horyzoncie analizy, niezależnie od liczby przyjętych dawek metylonałtreksonu + leczenia standardowego lub samego leczenia standardowego. Powyższe

założenie oparto m.in. na wynikach badania Thomas 2008, w którym analizowano 7 dawek metylonaltreksonu. Wyniki z powyższego badania, wskazywały, że odpowiedź na leczenie utrzymuje się na podobnym poziomie, niezależnie od liczby zastosowanych wcześniej dawek – patrz Rys. 2. Podobne założenie przyjęto również w modelu Movik 2009. Założenia, odnośnie stałego odsetka odpowiedzi w całym horyzoncie analizy, skonsultowano również z ekspertem klinicznym, który potwierdził ich poprawność.

Rys. 2 Wypróżnienie po 4 h oraz po 4-24 h od podania leku, bez stosowania środków doraźnych – dane z badania Thomas 2008.



Zarówno w przypadku metylonaltreksonu + leczenia standardowego jak i samego leczenia standardowego przyjęto, że ocena odpowiedzi na zastosowane leczenie przeprowadzana jest co 2 dni, zgodnie ze schematem dawkowania metylonaltreksonu.

W Tab. 2 podsumowano dane z badań klinicznych uwzględnione w modelu. Dodatkowo na potrzeby analizy probabilistycznej, wyznaczono zmienność analizowanych parametrów klinicznych, korzystając z następującego wzoru:

$$SE = \sqrt{\frac{p \cdot (1 - p)}{N}}$$

gdzie: p – prawdopodobieństwo wystąpienia danego zdarzenia, N – liczba pacjentów uwzględnionych w badaniu.

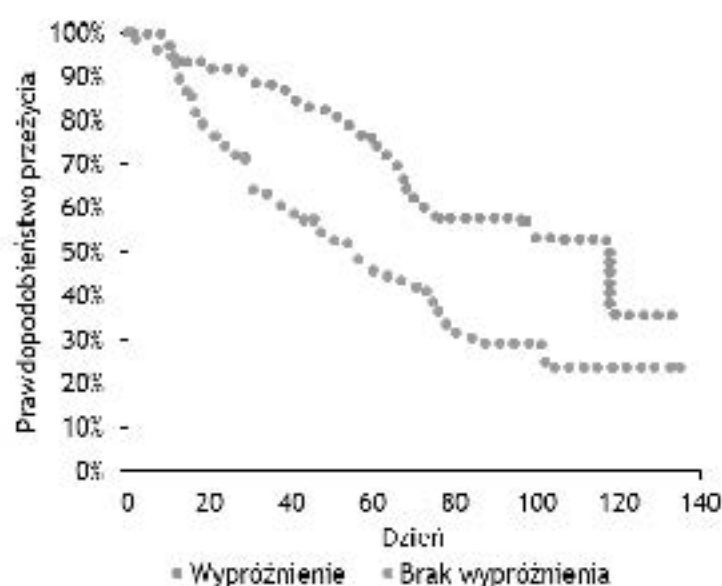
środków przeczyszczających. W analizie uwzględniono pacjentów włączonych do badań Slatkin 2009 oraz Bull 2015. W Janku 2016 oceniano jedynie pacjentów z rakiem, natomiast wnioskowana populacja obejmuje nie tylko pacjentów z rakiem, a ogólnie pacjentów leczonych paliatywnie, przy czym zgodnie z charakterystyką demograficzną pacjentów włączonych do badań: Thomas 2008, Slatkin 2009 oraz Bull 2015, większość stanowili pacjenci z rakiem tj. 58% w badaniu Thomas 2008, 81% w badaniu Slatkin 2009 oraz 66% w badaniu Bull 2015. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, dane raportowane w badaniu Janku 2016 uznano za adekwatne dla wnioskowanej populacji. W Janku 2016 porównano m.in. przeżycie pacjentów z wypróżnieniem (pacjentów bez zaparcia) względem pacjentów bez wypróżnienia (pacjenci z zaparciem). Analizowano łączną grupę pacjentów stosujących metylonaltrekson + leczenie standardowe oraz pacjentów stosujących samo leczenie standardowe. Pacjenci z wypróżnieniem (N=77, w tym N=72 pacjentów stosujących MNTX oraz N=5 pacjentów stosujących placebo) mieli dłuższą medianę czasu OS względem pacjentów bez wypróżnienia (N=77, w tym N=72 pacjentów stosujących MNTX oraz N=5 pacjentów stosujących placebo) tj. 118 dni (59; 177) vs 55 dni (40; 70), p=0,001. W przypadku porównania przeżycia pacjentów z wypróżnieniem względem przeżycia pacjentów bez wypróżnienia, otrzymano HR = 0,42 (95%CI: 0,26-0,68). Powyższy wynik oznacza, że pacjenci bez regularnych wypróżnień (pacjenci z zaparciem), mają o 53% wyższe ryzyko zgonu względem pacjentów bez zaparcia. Powyższy wynik uwzględniono w modelu tj. przyjęto, że pacjenci z zaparciem mają wyższe prawdopodobieństwo zgonu. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej w modelu:

- pacjentom, u których wypróżnienie występuje po 4 h od podania leku przypisano prawdopodobieństwo zgonu adekwatne dla pacjentów bez zaparcia (zarówno w dniu podania leku jak i w pierwszym dniu po podaniu leku);
- pacjentom, u których wypróżnienie występuje w ciągu 4-24 h od podania leku, w dniu podania leku przez 0,5 dnia przypisano ryzyko zgonu adekwatne dla pacjentów z zaparciem, a przez kolejne pół dnia ryzyko zgonu adekwatne dla pacjentów bez zaparcia. Natomiast w kolejnym dniu po podaniu leku, powyższej grupie pacjentów przypisano ryzyko zgonu adekwatne dla pacjentów bez zaparcia;
- pacjentom z brakiem odpowiedzi po 24 h, w dniu podania leku przypisano ryzyko zgonu adekwatne dla pacjentów z zaparciem, natomiast w kolejnym dniu po podaniu leku ryzyko zgonu adekwatne dla pacjentów bez zaparcia.

Na Rys. 3 przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera dla pacjentów z wypróżnieniem vs pacjentów bez wypróżnienia.

W Janku 2016 zaznaczono, że żadne z badań uwzględnionych w analizie post-hoc, nie miało na celu wykazania różnic w przeżyciu pacjentów. Ponadto oba badania trwały tylko kilka tygodni i 58% pacjentów (62% w ramieniu metylonaltreksону oraz 54% w ramieniu placebo było cenzorowanych w momencie ostatniej obserwacji), co mogło przyczynić się do wysokiego ryzyka błędu związanego z niekompletnym zestawem danych. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej wartość HR raportowaną w Janku 2016 testowano w ramach analizy wrażliwości tj. testowano górną oraz dolną granicę 95% przedziału ufności podana w analizie post-hoc.

Rys. 3. Krzywe przeżycia dla pacjentów z wypróżnieniem vs pacjentów bez wypróżnienia – dane z analizy post-hoc Janku 2016.



W celu oszacowania prawdopodobieństwa zgonu pacjentów leczonych paliatywnie przeprowadzono przegląd publikacji w bazie PubMed – patrz strategia przedstawiona w Tab. 4.

Tab. 4. Strategia wyszukiwania badań z przeżyciem pacjentów leczonych w oddziałach paliatywnych w bazie MEDLINE (PubMed), 07.06.2019.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Palliative Care"[Mesh]	50 873
#2	Palliative Ca re [Text Word]	61 409
#3	Palliative Treatment* [Text Word]	6 894
#4	Palliative Therap* [Text Word]	2 000
#5	Palliative Supportive Care [Text Word]	50
#6	Palliative Surge r* [Text Word]	1 946
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	67 069
#8	survival probabilit* [Text Word]	5 137
#9	#7 AND #8	59

W toku przeszukiwania bazy PubMed zidentyfikowano trzy prace, w których raportowano dane odnośnie przeżycia pacjentów leczonych paliatywnie: Hyodo 2010, Maltoni 2012, Mendis 2015:

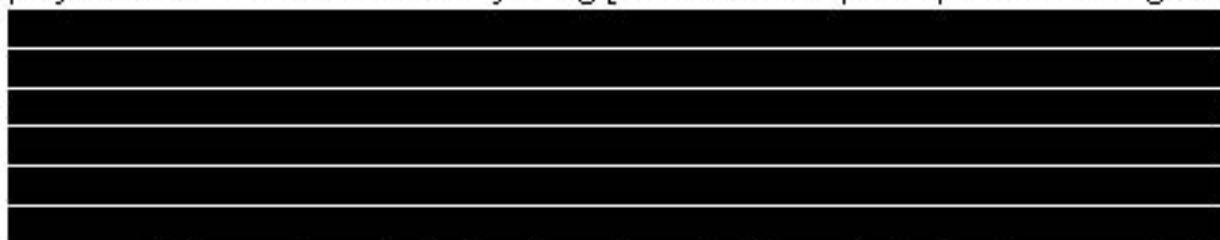
- w Hyodo 2010 analizowano śmiertelnie chorych pacjentów z rakiem leczonych w ośrodkach opieki paliatywnej w Japonii;
- w Maltoni 2012 analizowano pacjentów z rakiem leczonych w ośrodkach paliatywnych we Włoszech;

- w Mendis 2015 analizowano pacjentów z rakiem leczonych w ośrodkach paliatywnych w Australii, przy czym oddzielnie analizowano pacjentów leczonych ambulatoryjnie (pacjenci, którzy mieli pierwszy kontakt z zespołem opieki paliatywnej podczas wizyty w przychodni lub jednodniowych zabiegów takich jak radioterapia, chemioterapia) oraz pacjentów hospitalizowanych (pacjenci, którzy mieli pierwszy kontakt z zespołem opieki paliatywnej podczas pobytu w szpitalu).

W związku z faktem, że populacja pacjentów uwzględnionych w badaniu Maltoni 2012, jest najbardziej zbliżona do populacji pacjentów z Polski, w Maltoni oceniano populację pacjentów mieszkających w Europie, powyższe badanie stanowiło główne źródło danych odnośnie prawdopodobieństwa zgonu pacjentów leczonych paliatywnie.

Jak wspomniano powyżej, w Maltoni 2012 oceniano pacjentów z zaawansowanym rakiem, natomiast wnioskowana populacja obejmuje nie tylko pacjentów z rakiem, a ogólnie pacjentów leczonych paliatywnie, przy czym zgodnie z charakterystyką demograficzną pacjentów włączonych do badań: Thomas 2008, Slatkin 2009 oraz Bull 2015, większość stanowili pacjenci z rakiem tj. 58% w badaniu Thomas 2008, 81% w badaniu Slatkin 2009 oraz 66% w badaniu Bull 2015. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, dane raportowane w badaniu Maltoni 2012 uznano za adekwatne dla wnioskowanej populacji. W Maltoni 2012 przeżycie pacjentów prognozowano z wykorzystaniem czterech skal prognostycznych stosowanych w opiece paliatywnej. Ogółem w badaniu uwzględniono 549 pacjentów. Autorzy w badaniu, zaznaczyli, że paliatywna skala prognostyczna (PaP, ang. *palliative prognostic score*), została gruntownie sprawdzona i wykazuje wysoką dokładność i powtarzalność wyników testowanych w różnych konfiguracjach. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, wyniki uzyskane w skali PaP, przyjęto jako główne źródło danych uwzględnionych w modelu odnośnie przeżycia pacjentów. W PaP przewidywane przeżycie pacjentów analizowano dla trzech grup ryzyka tj. grupa A – w której 30-dniowe przeżycie wynosi >70%, grupa B z 30-dniowym przeżyciem na poziomie 30-70% oraz grupa C z 30-dniowym przeżyciem <30%

W zakresie prawdopodobieństwa zgonu pacjentów w modelu uwzględniono krzywe przeżycia pacjentów z badania Maltoni 2012 tj. uwzględniono zmienne prawdopodobieństwo zgonu.



W przypadku refundacji aptecznej, uwzględniono uśrednioną krzywą przeżycia dla wszystkich pacjentów włączonych do badania Maltoni 2012. W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne krzywe przeżycia tj.



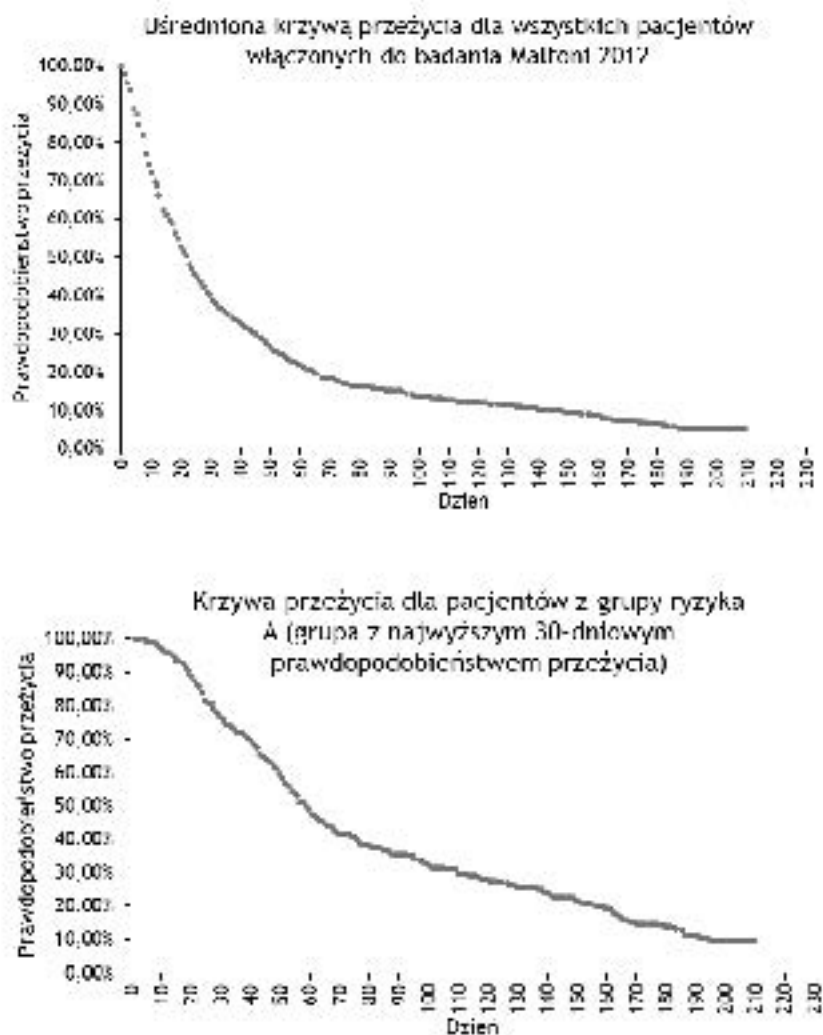
krzywą przeżycia dla pacjentów z grupy ryzyka A (grupa z najwyższym 30-dniowym prawdopodobieństwem przeżycia) w przypadku refundacji aptecznej. W zakresie krzywych przeżycia w modelu uwzględniono jedynie rzeczywiste dane z badania Maltoni 2012 tj. ze względu na fakt, że powyżej 95% pacjentów zmarło w trakcie trwania badania (jedynie 22 z 549 pacjentów żyło po 210 dniach trwania badania), nie prognozowano

przeżycia pacjentów poza horyzonty badania Maltoni 2012. Krzywe przeżycia z badania Maltoni 2012 wyznaczyły horyzont analizy tj. 210 dni w przypadku pacjentów stosujących metylonalnatrekson w ramach refundacji aptecznej (zarówno w przypadku uwzględnienia uśrednionej krzywej przeżycia dla wszystkich pacjentów włączonych do badania jak i uwzględnienia krzywej przeżycia dla pacjentów z grupy ryzyka A [REDACTED]

Krzywe przeżycia z badania Maltoni 2012 odczytano za pomocą programu WebPlotDigitizer. Krzywe przeżycia z Maltoni 2012 wykorzystano w celu oszacowania prawdopodobieństwa zgonu pacjentów bez zaparcia. W celu oszacowania prawdopodobieństwa zgonu pacjentów z zaparciem do krzywych odczytanych z Maltoni 2012 zastosowano HR z publikacji Janku 2016 (patrz informacje powyżej), dzięki czemu uzyskano krzywe przeżycia dla pacjentów z zaparciem.

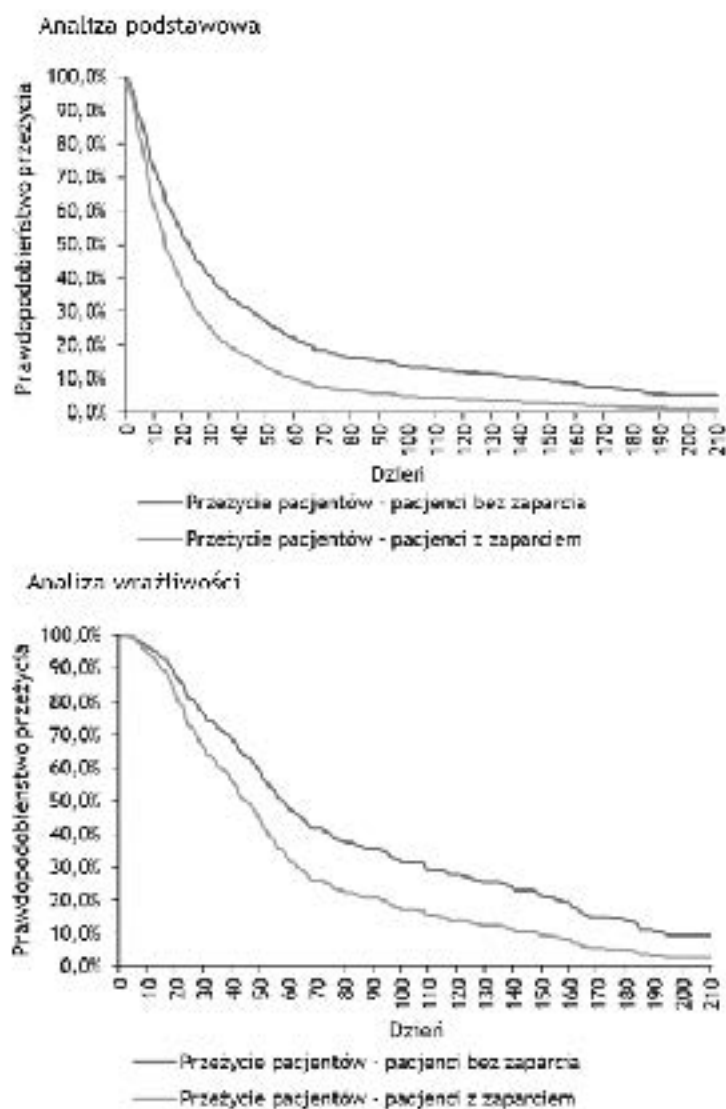
Na Rys. 4, Rys. 5 i Rys. 6 przedstawiono krzywe przeżycia uwzględnione w modelu.

Rys. 4. Krzywe przeżycia z badania Maltoni 2012 uwzględnione w analizie.





Rys. 5. Krzywe przeżycia uwzględnione w modelu – refundacja apteczna.



Rys. 6.



W Tab. 5 podsumowano założenia odnośnie prawdopodobieństwa zgonu pacjentów.

Tab. 5. Prawdopodobieństwo zgonu pacjentów leczonych paliatywnie.

Wariant	Refundacja apteczna	
Pacjenci bez zaparcia		
Analiza podstawowa	Uśredniona krzywą przeżycia dla wszystkich pacjentów włączonych do badania Maltoni 2012	
Analiza wrażliwości	Krzywa przeżycia dla pacjentów z grupy ryzyka A (grupa z najwyższym 30-dniowym prawdopodobieństwem przeżycia)	

Wariant	Refundacja apteczna	
Pacjenci z zaparciem (po wyżej wymienione krzywe z uwzględnionym HR)		
Analiza podstawowa		0,42
Analiza wrażliwości (maksymalna redukcja ryzyka zgonu w grupie pacjentów bez zaparcia względem pacjentów z zaparciem – dolna granica przedziału HR)		0,26
Analiza wrażliwości (minimalna redukcja ryzyka zgonu w grupie pacjentów bez zaparcia względem pacjentów z zaparciem – górna granica przedziału HR)		0,68

HR – hazard względny (ang. *hazard ratio*).

2.4 Użyteczności

W toku przeszukiwania bazy PubMed zidentyfikowano trzy badania, w których raportowano wartości użyteczności dla pacjentów, którzy mieli problem z zaparciem opioidowym (szczegółowe informacje przedstawiono w aneksie 1). Populację pacjentów najbardziej zbliżoną do wnioskowanej uwzględniono w badaniu Penning-van Beest 2010. W powyższym badaniu analizowano grupę pacjentów stosujących opioidy. Wszystkich pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek problemy z zaparciem (problemy z zaparciem zarówno przed jak i w trakcie stosowania standardowych środków przeczyszczających), traktowano jako grupę pacjentów z zaparciem. W Penning-van Beest 2010 u 40% pacjentów występowały zaparcia w trakcie stosowania środków przeczyszczających (w przypadku pozostałych pacjentów zaparcia wystąpiły przed zastosowaniem środków przeczyszczających), natomiast wnioskowaną populację stanowią pacjenci po nieskutecznym leczeniu standardowymi środkami przeczyszczającymi, co stanowi jedyne ograniczenie badania Penning-van Beest 2010 pod kątem zgodności z wnioskowaną populacją. W Penning-van Beest 2010 wyodrębniono wartości użyteczności dla grupy pacjentów z zaawansowanymi chorobami – pacjenci z krótką oczekiwaną długością życia, co odpowiada charakterystyce pacjentów leczonych paliatywnie. W niniejszym modelu wyodrębniono dwa stany zdrowia tj. pacjenci bez zaparcia (pacjenci z odpowiedzią na leczenie) oraz pacjenci z zaparciem. Wartości użyteczności dla tak zdefiniowanych stanów zdrowia raportowano w badaniu Penning-van Beest 2010. Ponadto dane z badania Penning-van Beest 2010 wykorzystano w modelu ekonomicznym, w którym oceniano metylonaltryksol stosowany we wnioskowanej populacji pacjentów tj. Earnshaw 2010. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, dane z badania Penning-van Beest 2010, wykorzystano jako główne źródło danych z zakresu wartości użyteczności uwzględnionych w modelu.

W Penning-van Beest 2010 wartości użyteczności raportowano jako medianę oraz rozstęp międzykwartylowy. W analizie podstawowej uwzględniono mediany. W ramach analizy wrażliwości testowano pierwszy oraz trzeci kwartył. W celu wyznaczenia zmienności dla testowanych wartości użyteczności (dane potrzebne do przeprowadzenia probabilistycznej analizy wrażliwości) założono, że pierwotny rozkład danych jest opisany rozkładem

normalnym, dzięki czemu wyznaczono odchylenie standardowe, a następnie przeliczono je na błąd standardowy. W modelu nie różnicowano wartości użyteczności w zależności od stosowanego leczenia tj. uwzględniono takie same wartości użyteczności dla pacjentów stosujących metylonal trekson + leczenie standardowe oraz dla pacjentów stosujących samo leczenie standardowe.

W [redacted] podsumowano uwzględnione wartości użyteczności.

[redacted]

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

2.5 Struktura zużycia zasobów i koszty

Poniżej przedstawiono rodzaje uwzględnionych kosztów oraz sposób ich szacowania. W modelu konieczne było określenie zużytych zasobów oraz kosztów związanych z:

- zakupem leków [koszt substancji czynnych (metylonaltrekson, substancje stosowane w ramach leczenia standardowego)];
- kosztem ponoszonym na leczenie doraźne (ang. *rescue therapy*).

Jako podstawę konstrukcji zużycia zasobów i kosztów przyjęto dane literaturowe (m.in. dane przedstawione w ChPL) oraz dane przekazane przez eksperta klinicznego.

Relistor[®] jest lekiem stosowanym podskórnym. W przypadku refundacji aptecznej, zgodnie z informacjami przedstawionymi w ulotce dołączonej do ChPL, po odpowiednim przeszkoleniu, Relistor[®] podawany może być samodzielnie przez pacjenta lub przez osoby z jego otoczenia, co nie generuje żadnych dodatkowych kosztów podania. [redacted]

Ze względu na brak różnic istotnych statystycznie w zakresie profilu bezpieczeństwa metylonal treksonu + leczenia standardowego względem samego leczenia standardowego (jedynie w przypadku jednego punktu końcowego tj. ból brzucha uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść leczenia standardowego), w modelu nie uwzględniono kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych. Kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych, nie uwzględniono również w modelach ekonomicznych zidentyfikowanych w trakcie przeglądu tj. Earnshaw 2010 oraz Movik 2009.

2.5.1 Koszt metylonal treksonu

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy, obejmuje jedną prezentację preparatu Relistor[®]:

- 12 mg/0,6 ml x 7 fidelek.

Zgodnie z ChPL, zalecany sposób dawkowania metylonaltreksonu we wnioskowanym wskazaniu (tj. w populacji pacjentów objętych opieką paliatywną) wynosi 8 mg (dla pacjentów ważących 38-61 kg) lub 12 mg (0,6 ml roztworu) (dla pacjentów ważących 62-114 kg). Standardowy schemat stosowania to jedna, pojedyncza dawka podawana co drugi dzień [ChPL Relistor]. Dawkowanie u pacjentów o masie ciała poza zakresem powinno wynosić 0,15 mg/kg.

W badaniach Thomas 2008 oraz Slatkin 2009 analizowano dawkę 0,15 mg/kg masy ciała, natomiast w badaniu Bull 2015 uwzględniono stałe dawki metylonaltreksonu tj. 8 lub 12 mg, podawane w zależności od masy ciała pacjentów. W przypadku uwzględnienia średniej masy ciała pacjentów włączonych do badań Thomas 2008 oraz Slatkin 2009 tj. odpowiednio 68,5 kg [Lipman 2011] (ramię metylonaltreksonu) oraz 70,4 kg (ramię metylonaltreksonu 0,15 mg/kg), średnie dawki metylonaltreksonu wyniosły 10,3 mg w badaniu Thomas 2008 oraz 10,6 mg w badaniu Slatkin 2009, zatem mieściły się w zakresie dawek rekomendowanych przez ChPL tj. 8 lub 12 mg i zapewne część pacjentów z obu powyżej wymienionych badań otrzymywała dawki zgodnie z zapisami ChPL, w związku z czym powyższe badania uwzględniono jako źródło danych w analizie ekonomicznej.

Dodatkowo w badaniu Thomas 2008, w dniu 9., 11. oraz 13., 32% pacjentów miało zwiększoną dawkę metylonaltreksonu do 0,30 mg/kg. Natomiast w badaniu Slatkin 2009 analizowano oddzielnie grupę pacjentów stosujących dawkę 0,15 mg/kg oraz 0,30 mg/kg. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w ChPL, w analizie uwzględniono jedynie dane dla dawki 0,15 mg/kg (dawka zgodna z zapisami ChPL). Jak wspomniano powyżej, w badaniu Thomas 2008 analizowano łącznie pacjentów stosujących dawkę 0,15 mg/kg oraz 0,30 mg/kg, przy czym dawkę 0,30 stosowano jedynie w przypadku trzech ostatnich podań oraz przyjmowało ją zdecydowanie mniej pacjentów, co nie powinno wpłynąć negatywnie na wyniki badania.

W modelu uwzględniono jedynie stałe dawki metylonaltreksonu zależne od masy ciała pacjentów tj. 8 mg oraz 12 mg podawane co dwa dni. Ze względu na fakt, że zarówno w badaniu Thomas 2008 jak i Slatkin 2009 średnia masa ciała pacjentów mieściła się w zakresie objętym dawkowaniem na poziomie 8 lub 12 mg (nawet przy uwzględnieniu SD podanego dla masy ciała tj. 68,5 kg (SD=20,1) w Thomas 2008 oraz 70,4 kg (SD=21,08) w Slatkin 2009, masa ciała nigdy nie znalazła się poza zakresem podanym w ChPL), a w badaniu Bull 2015 uwzględniono jedynie 5 pacjentów z masą ciała >114 kg, w modelu nie uwzględniono dawkowania 0,15 mg/kg masy ciała (dawkowanie dostępne dla pacjentów ważących <38 kg lub >114 kg).

[REDACTED]

W przypadku refundacji aptecznej w modelu posługiwano się kosztem za jedno podanie metylonaltreksonu. Przyjęto, że jedna fiolka wystarcza na jedno podanie, niezależnie czy pacjent otrzymuje lek w dawce 8 mg czy w dawce 12 mg.

[REDACTED]

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

W modelu przyjęto dawkowanie metylonaltreksonu co dwa dni. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w ChPL dawki metylonaltreksonu można również podawać w dłuższych odstępach czasu, w zależności od potrzeby klinicznej. Zgodnie z danymi przedstawionymi w badaniu Slatkin 2009 (dane z fazy podwójnie zaślepionej + dane z fazy otwartej, przy czym w badaniu Slatkin 2009 faza podwójnie zaślepiona dotyczyła pojedynczego podania metylonaltreksonu), metylonaltreksen podawano co 3 dni (mediana). Dawkowanie metylonaltreksonu co 3 dni testowano w ramach analizy wrażliwości. Podobnie jak w przypadku dawkowania co 2 dni, przyjęto takie same założenia tj. pacjenci z odpowiedzią po 4 h od podania leku spędzają 3 dni w stanie braku zaparcia, pacjenci z odpowiedzią między 4-24 h spędzają pół dnia w stanie zaparcia, a następne 2,5 dnia spędzają w stanie braku zaparcia. Natomiast pacjenci z brakiem odpowiedzi po 24 h od podania leku spędzają 1 dzień w stanie zaparcia, a następne dwa dni po zastosowaniu leczenia doraźnego spędzają w stanie braku zaparcia.

Ponadto w zakresie dawkowanie preparatu Relistor[®], zgodnie z zapisami ChPL, pacjenci, u których nie odnotowano odpowiedzi (wypróżnienia) na dawkę otrzymaną poprzedniego

dnia, mogą otrzymać dwie kolejne dawki w odstępie 24 godzin. Zgodnie z zapisem przedstawionym powyżej, w ramach analizy wrażliwości, uwzględniono scenariusz, w przypadku którego pacjenci z ramienia metylonaltreksonu, u których nie wystąpiło wypróżnienie w ciągu 24 h w następnym dniu zamiast leczenia doraźnego (ang. *rescue therapy*), podawany mieli metylonaltrekson. Przy czym powyższy scenariusz rozważono jedynie w zakresie kosztów stosowania metylonaltreksonu, tj. ze względu na brak danych odnośnie odpowiedzi na leczenie po podaniu dwóch dawek metylonaltreksonu w ciągu 48 h założono, że po podaniu 2 dawki metylonaltreksonu, wszyscy pacjenci uzyskają wypróżnienie.

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

Instrument dzielenia ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*, RSS)

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

2.5.3 Koszt leczenia doraźnego

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

2.6 Zestawienie parametrów

Zestawienie parametrów wykorzystanych w modelu omówiono szczegółowo w aneksie 3.

2.7 Zakres analizy wrażliwości

Poniżej zdefiniowano warianty analizy wrażliwości, które wykorzystano, aby zbadać stabilność uzyskiwanych wyników w zależności od przyjętych założeń i wartości parametrów.

2.7.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Stabilność wyników scenariusza podstawowego testowano poprzez jednokierunkowe analizy wrażliwości podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które parametry miały krytyczny wpływ na stabilność wyników. Zidentyfikowano następujące elementy obciążone największą niepewnością:

- parametry z zakresu skuteczności leczenia tj. prawdopodobieństwo odpowiedzi;
- parametry z zakresu prawdopodobieństwa zgonu: HR dla porównania przeżycia pacjentów bez zaparcia vs pacjentów z zaparciem, krzywe przeżycia dla pacjentów leczonych paliatywnie;
- schemat dawkowania metyfonaltrksonu;
- wartości użyteczności.

W jednokierunkowych analizach wrażliwości, poza parametrem zmienionym zgodnie z opisem w tabeli poniżej, pozostałe parametry były takie, jak w przypadku scenariusza podstawowego. W Tab. 14 zestawiono parametry testowane w ramach scenariuszowej analizy wrażliwości.

Tab. 14. Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości.

Scenariusz	Parametr			Źródło danych, uzasadnienie zażycia
A1	Wartości prawdopodobieństwa odpowiedzi			Dane opracowane na podstawie wyników badań klinicznych Thomas 2008, Slatkin 2009 oraz Bull 2015. W analizie podstawowej wzięto pod uwagę odsetek pacjentów z odpowiedzią po 4 h lub po 4-24h przyjęto średnie wartości ważone liczbą pacjentów biorących udział w danym badaniu. W analizie wrażliwości uwzględniono wartości minimalne i maksymalne, rozdział 2.3.1
A2				

Seznam uzš	Parametr			Žródlo danych, uzasadnienie za kresu
B1	HR dla porównania przeżycia pacjentów bez zaparale vs pacjentów z zaparalem			HR przyjęty na podstawie wyników raportowanych w Janiku 2016. W ramach analizy wrażliwości testowa ro górnią oraz dolną granicę 95% przedziału ufności, rozdział 2.3.2
B2				
C	Krzywa przeżycia dla pacjentów leczonych palatywnie			<p>W przypadku refundacji aptecznej, uwzględnio ro uśrednioną krzywą przeżycia dla wszystkich pacjentów włączonych do badania MAbtari 2012. W ramach analizy wrażliwości testowa ro alternatywne krzywe przeżycia tj.</p> <p>krzywą przeżycia dla pacjentów z grupy ryzyka A w przypadku refundacji aptecznej, rozdział 2.3.2</p>
D1	Dawkowanie metylona treksonu	Metylona trekson dawkowany oo 2 dni		Zapisy w CHFL, które do puszczają rzadsze dawkowanie metylona treksonu oraz podawanie metylona treksonu oo 24 h w przypadku pacjentów z brakiem odpowiedzi na poprzednią dawkę. Dawkowanie oo 3 dni przyjęto na podstawie danych raportowanych w badaniu 5 latki n2009, rozdział 2.5.1
D2				
E1				

Składowe	Parametr	CHL	HR	Źródło danych, uzasadnienie za kresu
EZ				
CE	Wartości użyteczności	FF	FF	Wartości użyteczności przyjęte na podstawie wyników badania Feinberg-van Boven 2010. W powyższym badaniu wartości użyteczności raportowe jako medianę oraz rozstęp międzykwartylowy. W analizie podstawowej uwzględniono mediany. W ramach analizy wrażliwości testowano pierwszy oraz trzeci kwartyl, rozdzielcz.4
CE		FF	FF	

CHL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; HR – hazard względny (ang. hazard ratio); MWTX – metylona tretinon.

2.7.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wiele parametrów wykorzystanych w obliczeniach szacowano na podstawie prób losowych, zatem ich wartość obarczona jest błędem statystycznym. Wpływ tych błędów (występujących jednocześnie dla wszystkich szacowanych parametrów modelu) zbadano przy wykorzystaniu probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA, ang. *probabilistic sensitivity analysis*). W analizie tej wykorzystano podejście symulacji Monte Carlo (1000 powtórzeń, ilość powtórzeń można modyfikować w komórce D9 w arkuszu „Analiza probabilistyczna”); wartości szacowanych parametrów generowano z określonych rozkładów prawdopodobieństwa i dla tak wygenerowanych zestawów parametrów szacowano parametry wynikowe (koszty, efekty zdrowotne). W ten sposób otrzymano rozkład prawdopodobieństwa parametrów wynikowych odpowiadających szumowi związanemu z oszacowaniami parametrów wejściowych.

Wyniki PSA zilustrowano przy pomocy wykresu rozrzutu (ang. *scatter plot*) w tzw. przestrzeni koszty-efekty (ang. *CE-plane*) w wersji inkrementalnej, przedstawiając na jednym wykresie rozkład różnic między analizowaną interwencją, a komparatorem dla kosztów i efektów zdrowotnych. Dodatkowo wykreślono krzywe akceptowalności (CEAC, ang. *cost-effectiveness acceptability curve*), tj. krzywe wskazujące prawdopodobieństwo tego, że analizowana technologia jest kosztowo efektywna w zależności od wartości progu opłacalności (progu, do którego porównywane są wartości ICUR, obecnie 147 024 PLN).

W Tab. 15 zestawiono informacje o rozkładach wykorzystanych w probabilistycznej analizie wrażliwości. W przypadkach braku danych dotyczących zmienności parametrów, założono SE na poziomie 10% wartości wyjściowej.

- w badaniu Bull 2015 faza otwarta wynosiła 10 tygodni;
- w badaniu Slatkin 2009 faza otwarta wynosiła 28 dni.

W przypadku żadnego z powyżej wymienionych badań, faza przedłużona nie trwała 210 dni (horyzont analizy uwzględniony w przypadku refundacji aptecznej). Zgodnie z danymi raportowanymi dla fazy przedłużonej badania Thomas 2008 (badanie z najdłuższą trwającą fazą przedłużoną spośród wszystkich uwzględnionych badań klinicznych), odsetek pacjentów z wypróżnieniem w ciągu 4 h od podania metylonalotreksonu, utrzymywał się na stałym poziomie w trakcie trwania całego badania (2 tygodnie fazy podwójnie zaślepionej + 3 miesiące fazy otwartej) i wynosił średnio 45,3% w przypadku fazy podwójnie zaślepionej, 45,5% w przypadku 1-go miesiąca fazy otwartej, 57,7% w przypadku 2-go miesiąca fazy otwartej oraz 57,3% w przypadku 3-go miesiąca fazy otwartej [Lipman 2011]. Podobnie w przypadku badania Bull 2015 oraz Slatkin 2009, autorzy podkreślili, że wyniki uzyskane w trakcie trwania fazy przedłużonej pokrywały się z wnioskami płynącymi z fazy podwójnie zaślepionej. Zgodnie z informacjami przedstawionymi powyżej, przyjęcie założenia odnośnie stałego odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie, w trakcie trwania całego horyzontu analizy można uznać za słuszne.

2.8.3 Walidacja konwergencji

W wyniku przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych, zidentyfikowano dwie analizy ekonomiczne: Earnshaw 2010 oraz Movik 2009, w których oceniano metylonalotrekson stosowany we wnioskowanej populacji pacjentów. Powyżej wymienione analizy ekonomiczne posłużyły jako źródło części założeń niniejszej analizy. Podstawową różnicą między niniejszą analizą a zidentyfikowanymi analizami ekonomicznymi są różnice w zakresie prawdopodobieństwa zgonu pacjentów tj. w niniejszej analizie, na podstawie wyników przedstawionych w analizie post-hoc Janku 2016, zróżnicowano prawdopodobieństwo zgonu pacjentów bez zaparcia vs pacjentów z zaparciem, przypisując pacjentom z zaparciem wyższe ryzyko zgonu. Ponadto, w modelach Earnshaw 2010 oraz Movik 2009, w zakresie danych dotyczących skuteczności metylonalotreksonu + leczenia standardowego vs samego leczenia standardowego, nie uwzględniono wyników z badania Bull 2015. Powyżej opisane różnice wynikają z faktu, że oba zidentyfikowane modele zostały opublikowane przed pojawieniem się danych z analizy post-hoc Janku 2016 oraz wyników badania Bull 2015.

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

[REDACTED]

3.1.1.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.1.1.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.1.2 Perspektywa wspólna

3.1.2.1 Wyniki analizy podstawowej

[Redacted text block]

3.1.2.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4 Ograniczenia

Wśród ograniczeń analizy należy wymienić następujące kwestie:

- Głównym źródłem danych uwzględnionych w analizie były trzy badania: Thomas 2008, Slatkin 2009 oraz Bull 2015, które charakteryzowały się krótkim horyzontem analizy, tj. faza podwójnie zaślepiona trwała dwa tygodnie w badaniach Thomas 2008 oraz Bull 2015 oraz w przypadku badania Slatkin 2009 testowano jedynie pojedynczą dawkę metylonaltreksonu. Przy czym należy podkreślić, że krótki horyzont czasowy jest adekwatny dla leczenia paliatywnego oraz pozwala na ocenę skuteczności terapii (punkty końcowe dotyczą wypróżnienia po 4 godzinach oraz 24 godzinach od podania leczenia). Horyzont analizy przyjęty w modelu wynosił 210 dni w przypadku uwzględnienia refundacji aptecznej metylonaltreksonu [REDACTED].
[REDACTED] W związku z faktem, że horyzont przyjęty w analizie, przekraczał horyzont trwania zidentyfikowanych badań klinicznych, w analizie przyjęto założenie, że odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie po 4 h lub po 4-24 h jest stały w całym horyzoncie analizy, niezależnie od liczby przyjętych dawek metylonaltreksonu + leczenia standardowego lub samego leczenia standardowego. Powyższe założenie oparto m.in. na wynikach badania Thomas 2008, w którym analizowano 7 dawek metylonaltreksonu. Wyniki z powyższego badania, wskazywały, że odpowiedź na leczenie utrzymuje się na podobnym poziomie, niezależnie od liczby zastosowanych wcześniej dawek. Podobne założenie przyjęto również w modelu Movik 2009. W analizie wrażliwości testowano alternatywne zestawy wartości prawdopodobieństwa odpowiedzi na zastosowane leczenie. Wyniki z fazy otwartej do badania Thomas 2008, potwierdziły słuszność założenia odnośnie stałego odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie w całym horyzoncie analizy, tj. wyniki z fazy przedłużonej wykazały, że odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie po 4 h od podania leku utrzymywał się na podobnym poziomie w trakcie trwania fazy otwartej (3 miesiące). Założenia, odnośnie stałego odsetka odpowiedzi w całym horyzoncie analizy, skonsultowano również z ekspertem klinicznym, który potwierdził ich poprawność.
- W celu wyznaczenia prawdopodobieństwa zgonu pacjentów uwzględnionych w wykorzystano dane raportowane w dwóch publikacjach: Janku 2016 (HR dla porównania przeżycia pacjentów bez zaparcia vs pacjentów z zaparciem) oraz Maltoni 2012 (krzywe przeżycia dla pacjentów leczonych paliatywnie – pacjenci bez zaparcia). W obu powyżej wymienionych publikacjach uwzględniono jedynie pacjentów z rakiem, natomiast wnioskowana populacja obejmuje nie tylko pacjentów z rakiem, a ogólnie pacjentów leczonych paliatywnie, przy czym zgodnie z charakterystyką demograficzną pacjentów włączonych do badań: Thomas 2008, Slatkin 2009 oraz Bull 2015, większość stanowili pacjenci z rakiem tj. 58% w badaniu Thomas 2008, 81% w badaniu Slatkin 2009 oraz 66% w badaniu Bull 2015. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, dane raportowane w badaniach Janku 2016 oraz Maltoni 2012 uznano za adekwatne dla wnioskowanej populacji.
- W Janku 2016 zaznaczono, że żadne z badań uwzględnionych w analizie post-hoc, nie miało na celu wykazania różnic w przeżyciu pacjentów. Ponadto oba badania trwały

tylko kilka tygodni i 58% pacjentów (62% w ramieniu metylonal treksonu oraz 54% w ramieniu placebo było cenzorowanych w momencie ostatniej obserwacji), co mogło przyczynić się do wysokiego ryzyka błędu związanego z niekompletnym zestawem danych. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej wartość HR raportowaną w Janku 2016 testowano w ramach analizy wrażliwości tj. testowano górną oraz dolną granicę 95% przedziału ufności podana w analizie post-hoc.

- W badaniach Thomas 2008 oraz Slatkin 2009, występowały pewne odstępstwa w dawkowaniu metylonal treksonu względem zapisów podanych w ChPL:
 - o wszyscy pacjenci z powyżej wymienionych badań otrzymywali dawkę 0,15 mg/kg, a powyższy schemat dawkowania stosowany jest w przypadku pacjentów z masą ciała <38 kg lub >114 kg. Przy czym po uwzględnieniu średniej masy ciała pacjentów włączonych do badań Thomas 2008 oraz Slatkin 2009 tj. odpowiednio 68,5 kg [Lipman 2011] (ramię metylonal treksonu) oraz 70,4 kg (ramię metylonal treksonu 0,15 mg/kg), średnie dawki metylonal treksonu wyniosły 10,3 mg w badaniu Thomas 2008 oraz 10,6 mg w badaniu Slatkin 2009, zatem mieściły się w zakresie dawek rekomendowanych przez ChPL tj. 8 lub 12 mg (stałe dawki podawane pacjentom ważącym od 38 do 114 kg) i zapewne część pacjentów z obu powyżej wymienionych badań otrzymywała dawki zgodne z ChPL, w związku z czym powyższe badania uwzględniono jako źródło danych w analizie ekonomicznej;
 - o dodatkowo w badaniu Thomas 2008, w dniu 9., 11. oraz 13., 32% pacjentów miało zwiększoną dawkę metylonal treksonu do 0,30 mg/kg. Natomiast w badaniu Slatkin 2009 analizowano oddzielnie grupę pacjentów stosujących dawkę 0,15 mg/kg oraz 0,30 mg/kg. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w ChPL, w analizie uwzględniono jedynie dane dla dawki 0,15 mg/kg (dawka zgodna z zapisami ChPL). Jak wspomniano powyżej, w badaniu Thomas 2008 analizowano łącznie pacjentów stosujących dawkę 0,15 mg/kg oraz 0,30 mg/kg, przy czym dawkę 0,30 stosowano jedynie w przypadku trzech ostatnich podań oraz przyjmowało ją zdecydowanie mniej pacjentów, co nie powinno wpłynąć negatywnie na analizowane wyniki.
- W modelu przyjęto wartości użyteczności na podstawie wyników badania Penning-van Beest 2010. W powyższym badaniu analizowano grupę pacjentów stosujących opioidy. Wszystkich pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek problemy z zaparciem (problemy z zaparciem zarówno przed jak i w trakcie stosowania standardowych środków przeczyszczających), traktowano jako grupę pacjentów z zaparciem. W Penning-van Beest 2010 u 40% pacjentów występowały zaparcia w trakcie stosowania środków przeczyszczających (w przypadku pozostałych pacjentów zaparcia wystąpiły przed zastosowaniem środków przeczyszczających), natomiast wnioskowaną populację stanowią pacjenci po nieskutecznym leczeniu standardowymi środkami przeczyszczającymi, co stanowi jedyne ograniczenie badania Penning-van Beest 2010 pod kątem zgodności z wnioskowaną populacją. Przy czym należy podkreślić, że w Penning-van Beest 2010:

- o jako w jedynym zidentyfikowanym badaniu wyodrębniono wartości użyteczności dla grupy pacjentów z zaawansowanymi chorobami – pacjenci z krótką oczekiwaną długością życia, co odpowiada charakterystyce pacjentów leczonych paliatywnie;
 - o raportowano wartości użyteczności dla stanów zdrowia wyodrębnionych w modelu tj. pacjenci bez zaparcia (pacjenci z odpowiedzią na leczenie) oraz pacjenci z zaparciem;
 - o dane z badania Penning-van Beest 2010 wykorzystano w modelu ekonomicznym, w którym oceniano metylonaltrekson stosowany we wnioskowanej populacji pacjentów tj. Earnshaw 2010.
- Brak parametrów zmienności dla części parametrów uwzględnionych w analizie (tj. dla parametrów kosztowych oraz odsetka pacjentów stosujących daną dawkę metylonaltreksonu). W związku z czym w przypadku braku parametrów zmienności (dane niezbędne do przeprowadzenia probabilistycznej analizy wrażliwości) założono modelowaną, szeroką zmienność tj. przyjęto SE na poziomie 10% wartości wyjściowej. Przyjęte szerokie zakresy zmienności parametrów pozwalają jednocześnie na możliwe pełne oszacowanie wpływu poszczególnych czynników na wyniki analizy. Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała dużą stabilność wyników analizy bez względu na wartość testowanych parametrów

5 Dyskusja

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem preparatu Relistor® (metylonaltrekson), tj. zasadności uwzględniającej zarówno koszt stosowania, jak i uzyskiwane efekty zdrowotne w leczeniu zaparcia wywołanego opioidami (OIC, ang. *opioid-induced constipation*) u pacjentów w wieku powyżej 18. roku życia leczonych paliatywnie, u których odpowiedź na środki przeczyszczające nie jest wystarczająca i którzy nie są kwalifikowani do terapii preparatem złożonym oxycodoni hydrochloridum + naloxoni hydrochloridum.

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy, obejmuje jedną prezentację preparatu Relistor®:

- 12 mg/0,6 ml x 7 fiolek.

W przypadku uwzględnienia refundacji aptecznej metylonaltreksonu analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej.

W obu przypadkach analizę przeprowadzono w dwóch wariantach tj. z uwzględnieniem i nieuwzględnieniem zaproponowanego przez wnioskodawcę mechanizmu RSS.

W wyniku przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych, zidentyfikowano dwie analizy ekonomicznej: Earnshaw 2010 oraz Movik 2009, w których oceniano metylonaltrekson stosowany we wnioskowanej populacji pacjentów. Powyżej wymienione analizy ekonomiczne posłużyły jako źródło części założeń niniejszej analizy.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

6 Wnioski końcowe

Wyniki analizy wykazały, że terapia metylonaltreksonem stosowanym w skojarzeniu z lekami standardowymi jest opcją kosztowo-efektywną. Analiza wykazała, że leczenie metylonaltreksonem jest droższe od leczenia standardowego, ale w każdym przypadku wiąże się z przyrostem QALY oraz LY dla wnioskowanej interwencji, co zostało potwierdzone zarówno w wynikach analizy jednokierunkowej, jak i analizy probabilistycznej.

Aneks 1. Przegląd użyteczności

Metodyka przeglądu

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] wykonano przegląd piśmiennictwa (baza Medline [poprzez PubMed]) i poszukiwano w pierwszym kroku badań pierwotnych oraz badań wtórnych, dotyczących wartości użyteczności stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu, uzyskanych przy pomocy kwestionariusza EQ-5D.

Do analizy włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- populacja leczonych paliatywnie dorosłych pacjentów z zaparciem wywołanym opioidami (OIC, ang. *opioid-induced constipation*), u których odpowiedź na środki przeczyszczające nie jest wystarczająca i u których nie jest stosowany inny antagonistą opioidowy;
- badania, w których raportowano wartości użyteczności dla stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu, tj. pacjenci z zaparciem oraz pacjenci bez zaparcia;
- wartości użyteczności uzyskane za pomocą kwestionariusza EQ-5D;
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- publikacje pełnotekstowe.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 31.

Tab. 31. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 13.06.2019.

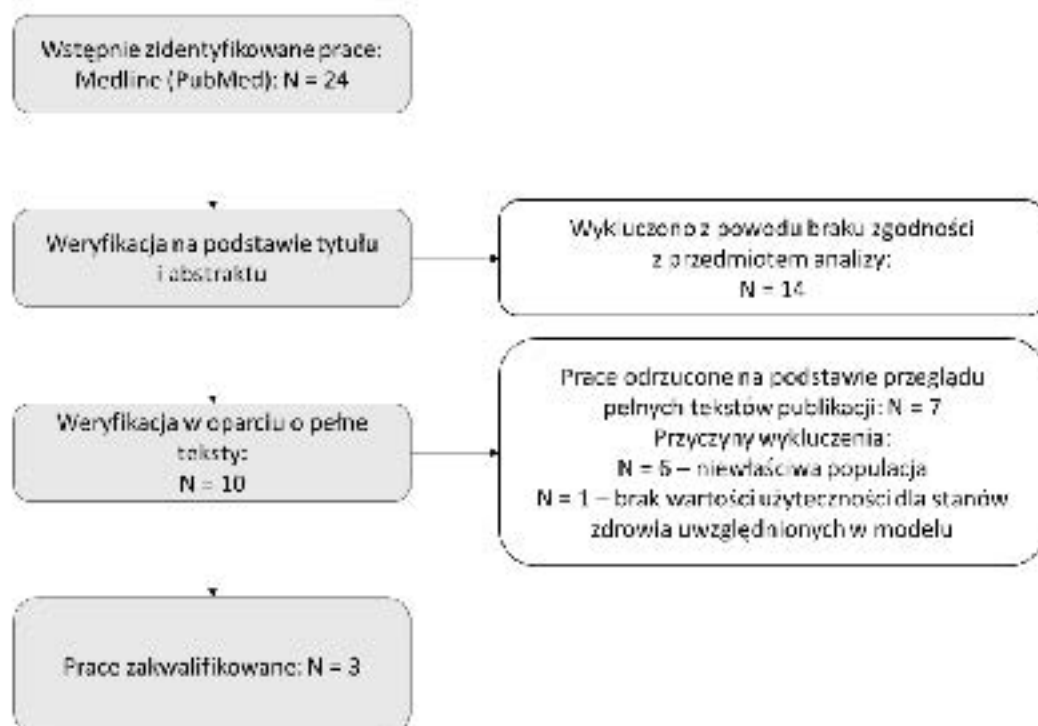
Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Analgesics , Opioid"[Mesh]	39 935
#2	opioid* [tw]	110 528
#3	opioid-induce* [tw]	2 652
#4	#1 OR #2 OR #3	110 528
#5	"Constipation"[Mesh]	13 325
#6	constipation* [tw]	26 788
#7	#5 OR #6	26 788
#8	#4 AND #7	1 806
#9	OIC [tw]	3 133
#10	#8 OR #9	4 733
#11	Euroqol [Text Word]	4 858
#12	EQ-5D [Text Word]	6 998
#13	#11 OR #12	9 197
#14	#10 AND #13	24

Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████). W toku przeszukiwań baz danych 24 artykuły i abstrakty zostały wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania. Nie było niezgodności między analizkami dokonującymi selekcji prac. Do analizy włączono 3 prace.

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 19.

Rys. 19. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości użyteczności.



W Tab. 32 oraz Tab. 33 zestawiono prace włączone oraz prace wykluczone z przeglądu wartości użyteczności.

Tab. 32. Prace włączone do przeglądu wartości użyteczności.

Kod badania	Publikacja
Christensen 2016	Christensen HN, Olsson U, From J, Breivik H. Opioid-induced constipation, use of laxatives, and health-related quality of life. <i>Scand J Pain</i> . 2016 Apr;11:104-110.
Coyne 2016	Coyne KS, Sexton C, LoCasale RJ, King FR, Margolis MK, Ahmedzai SH. Opioid-Induced Constipation among a Convenience Sample of Patients with Cancer Pain. <i>Front Oncol</i> . 2016 Jun 8;6:131.
Penning-van Beest 2010	Penning-van Beest FJ, van den Haak P, Klok RM, Prevoo YF, van der Peet DL, Herings RM. Quality of life in relation to constipation among opioid users. <i>J Med Econ</i> . 2010 Mar;13(1):129-35.

Tab. 33. Prace wykluczone z przeglądu wartości użyteczności.

Kod badania	Publikacja	Powód odrzucenia
Coyne 2014	Coyne KS, LoCasale RJ, Datto CJ, Sexton CC, Yeomans K, Tack J. Opioid-induced Constipation in patients with chronic noncancer pain in the USA, Canada, Germany, and the UK: descriptive analysis of baseline patient-reported outcomes and retrospective chart review. <i>Clinicoecon Outcomes Res.</i> 2014 May 23;6:269-81.	Niewłaściwa populacja, kryterium włączenia do badania stanowiło zaparcie wywołane opioidami stosowanymi w leczeniu bólu o innym podłożu niż ból nowotworowy. W powyższym badaniu nie wspomniano nic odnośnie uwzględnienia pacjentów objętych opieką paliatywną, bądź pacjentów z zaawansowanymi chorobami i krótką oczekiwaną długością życia.
Dunlop 2012	Dunlop W, Uhl R, Khan I, Taylor A, Barton G. Quality of life benefits and cost impact of prolonged release oxycodone/naloxone versus prolonged release oxycodone in patients with moderate-to-severe non-malignant pain and opioid-induced Constipation: a UK cost-utility analysis. <i>J Med Econ.</i> 2012;15(3):564-75.	Niewłaściwa populacja, kryterium włączenia do badania stanowiło zaparcie wywołane opioidami stosowanymi w leczeniu bólu o innym podłożu niż ból nowotworowy. W powyższym badaniu nie wspomniano nic odnośnie uwzględnienia pacjentów objętych opieką paliatywną, bądź pacjentów z zaawansowanymi chorobami i krótką oczekiwaną długością życia.
Hatswell 2016	Hatswell AJ, Vegter S. Measuring quality of life in opioid-induced Constipation: mapping EQ-5D-3 L and PAC-QOL. <i>Health Econ Rev.</i> 2016 Dec 6(1):14.	Niewłaściwa populacja. Wartości użyteczności podano dla pacjentów włączonych do badania, w którym kryterium włączenia stanowiło zaparcie wywołane opioidami, stosowanymi w leczeniu bólu o innym podłożu niż ból nowotworowy. W powyższym badaniu nie wspomniano nic odnośnie uwzględnienia pacjentów objętych opieką paliatywną, bądź pacjentów z zaawansowanymi chorobami i krótką oczekiwaną długością życia.

Kod badania	Publikacja	Powód odrzucenia
Hjalte 2016	Hjalte F, Ragnarson Tennvall G, Welin KD, Westerling D. Treatment of Severe Pain and Opioid-induced Constipation: An Observational Study of Quality of Life, Resource Use, and Costs in Sweden. Pain Ther. 2016 Dec;5(2):227-236.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu. W publikacji raportowano ogólne wartości użyteczności dla wszystkich pacjentów uwzględnionych w badaniu, tj. nie wyróżniono pacjentów z zaparciem vs pacjentów bez zaparcia oraz nie podano wyjściowej wartości użyteczności dla pacjentów włączonych do badania, a jedynie przedstawiono wartości użyteczności dla pacjentów będących w trakcie leczenia analizowanymi schematami (oksykodon + standardowe środki przeczyszczające vs oksykodon + nalokson).
Lawson 2016	Lawson R, King F, Marsh K, Altincatal A, Cimen A. Impact of Treatment with Naloxegol for Opioid-Induced Constipation on Patients' Health State Utility. Adv Ther. 2016 Aug;33(8):1331-46.	Niewłaściwa populacja. Wartości użyteczności podano dla pacjentów włączonych do badań KODIAC 4 oraz KODIAC 5. Kryterium włączenia do powyższych badań stanowiło zaparcie wywołane opioidami, stosowanymi w leczeniu bólu o innym podłożu niż ból nowotworowy. W powyższych badaniach nie wspomniano nic o doświadczeniach pacjentów objętych opieką paliatywną, bądź pacjentów z zaawansowanymi chorobami i krótką oczekiwaną długością życia.
Poelaert 2015	Poelaert J, Koopmans-Klein G, D'ho A, Louis F, Gorissen M, Logé D, Van Op den Bosch J, van Megen YJ. Treatment with prolonged-release oxycodone/naloxone improves pain relief and opioid-induced Constipation compared with prolonged-release oxycodone in patients with chronic severe pain and laxative-refractory Constipation. Clin Ther. 2015 Apr 1;37(4):784-92.	Niewłaściwa populacja. Do badania włączano pacjentów z zaparciem poopoidowymi, będącym następstwem leczenia ciężkiego, przewlekłego bólu. W kryteriach włączenia do badania nie zaznaczono nic o doświadczeniach pacjentów leczonych paliatywnie bądź pacjentów z zaawansowanymi chorobami i krótką oczekiwaną długością życia.

Kod badania	Publikacja	Powód odrzucenia
Yoshizawa 2015	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. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2015 Nov;31(11):2119-29.	Niewłaściwa populacja. Wartości użyteczności podano dla pacjentów włączonych do badania, w którym kryterium włączenia stanowiło zaparcie wywołane opioidami, stosowanym i w leczeniu bólu o innym podłożu niż ból nowotworowy. W powyższym badaniu nie wspomniano nic o doświadczeniach pacjentów objętych opieką paliatywną, bądź pacjentów z zaawansowanymi chorobami i krótką oczekiwaną długością życia.

Omówienie włączonych badań

W toku przeszukiwania bazy PubMed zidentyfikowano 3 badania, które spełniły kryteria włączenia do niniejszej analizy odnośnie raportowanych wartości użyteczności. W żadnym z trzech zidentyfikowanych badań, autorzy nie zaznaczyli wprost, że uwzględnili pacjentów objętych opieką paliatywną, przy czym w badaniu Penning-van Beest 2010 wyodrębniono wartości użyteczności dla pacjentów z zaawansowanymi chorobami natomiast w badaniu Coyne 2016 uwzględniono pacjentów z rakiem, w związku z czym przyjęto, że zapewne większość pacjentów włączonych do powyżej wymienionych badań otrzymywała opiekę paliatywną. Natomiast do badania Christensen 2016 włączano ogólnie pacjentów, u których wystąpiły zaparcia podczas stosowania opioidów – pacjenci z Norwegii. W badaniu nie podano z powodu jakich schorzeń pacjenci stosowali terapię opioidami. Ze względu na brak dokładnych informacji odnośnie pacjentów uwzględnionych w badaniu, przyjęto, że część pacjentów włączonych do Christensen 2016 mogła stosować opioidy z powodu zaawansowanej choroby i być objęta opieką paliatywną, w związku z czym powyższe badanie włączono do analizy wartości użyteczności. W Tab. 34 podsumowano wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych pracach.

Tab. 34. Wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych pracach.

Źródło	Metodyka	Wartości użyteczności
Christensen 2016	Badanie przeprowadzone w formie ankiety udostępnionej poprzez internetową formułę. W badaniu uwzględniono pacjentów >18 roku życia, którzy skarżyli się na zaparcie podczas stosowania opioidów. Badanie przeprowadzono wśród pacjentów leczonych w Norwegii. Do badania włączono 417 pacjentów. Jakość życia pacjentów oceniono z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D.	Pacjenci z zaparciem: 0,555 (SD=0,296) Pacjenci bez zaparcia: 0,629 (SD=0,231)

Źródło	Metodyka	Wartości użyteczności
Coyne 2016	W badaniu uwzględniono dorosłych pacjentów z rakiem, którzy skarżyli się na zaparcie podczas stosowania opioidów. Badanie przeprowadzono wśród pacjentów leczonych w Wielkiej Brytanii, Kanadzie oraz Niemczech. Do badania włączono 31 pacjentów. Jakość życia pacjentów oceniono m.in. z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D. W badaniu raportowano jedynie wejściową wartość użyteczności pacjentów, ponieważ do badania włączano pacjentów z zaparciem, przyjęto, że powyższa wartość użyteczności dotyczy właśnie tego stanu zdrowia.	Pacjenci z zaparciem: 0,54 (SD=0,28)
Penning-van Beest 2010	W badaniu uwzględniono dorosłych pacjentów, którzy stosowali opioidy. Badanie przeprowadzono wśród pacjentów leczonych w Holandii. W badaniu wyodrębniono dwie grupy pacjentów tj. pacjentów z chorobami niezagrożającymi ich życiu oraz pacjentów z zaawansowanymi chorobami i krótką oczekiwaną długością życia (populacja zgodna z wnioskowanym wskazaniem). Do badania włączono 113 pacjentów z zaawansowanymi chorobami, wśród których 76 pacjentów skarżyło się na zaparcie. Jakość życia pacjentów oceniono m.in. z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D.	Pacjenci z zaparciem: 0,41* (IQR: 0,20 ; 0,69) Pacjenci bez zaparcia: 0,61* (IQR: 0,28 ; 0,78)

* mediana;

IQR – rozstęp międzykwartyłowy (ang. *interquartile range*); SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*).

Aneks 2. Przegląd analiz ekonomicznych

Metodyka przeglądu

Wykonano przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących stosowania metylonaltreksonu w populacji leczonych paliatywnie dorosłych pacjentów z zaparciem wywołanym opioidami (OIC, ang. *opioid-induced constipation*), u których odpowiedź na środki przeczyszczające nie jest wystarczająca i którzy nie są kwalifikowani do terapii preparatem złożonym oxycodoni hydrochloridum + naloxoni hydrochloridum. Przeglądem objęto bazy Medline (poprzez PubMed) oraz The Cochrane Library.

Włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- analizy ekonomiczne, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania metylonaltreksonu z kosztami i efektami uwzględnionej technologii opcjonalnej tj. leczenia standardowego i na podstawie powyższego porównania oszacowano wartość współczynnika ICUR/ICER;
- populacja wskazana we wniosku oraz w przypadku braku analiz zidentyfikowanych dla populacji wskazanej we wniosku, pod uwagę brano analizy w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (wyszukiwania nie ograniczono pod względem wskazania);
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- publikacje pełnotekstowe.

Ekstrahowano dane dotyczące:

- wskazania;
- uwzględnionych stanów zdrowia;
- źródeł danych klinicznych;
- interwencji i komparatora;
- horyzontu czasowego;
- długości cyklu;
- źródeł wartości użyteczności;
- uzyskanych wyników.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 35 i Tab. 36.

Tab. 35. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed), 19.06.2019.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	methylaltrexone [Supplementary Concept]	282
#2	quetamary ammonium naltrexone [tw]	297
#3	naltrexone methylbromide [tw]	11

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	N-methylnaltrexone bromide [tw]	1
#5	naltrexone MB [tw]	1
#6	naltrexone methobromide [tw]	24
#7	methylnaltrexone bromide [tw]	28
#8	methyl-naltrexone hydrobromide [tw]	0
#9	MRZ 266 3BR [tw]	1
#10	Relistor [tw]	12
#11	MRZ-2663 [tw]	4
#12	naltrexonium methiodide [tw]	1
#13	MNTX [tw]	51
#14	methylnaltrexone [tw]	416
#15	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	452
#16	Economics [MeSH Terms]	579 601
#17	Economic* [Text Word]	640 420
#18	cost* [Text Word]	538 700
#19	#16 OR #17 OR #18	1 176 034
#20	#15 AND #19	16

Tab. 36. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane, 19.06.2019.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	methylnaltrexone	139
#2	quatema ry ammonium naltrexone	37
#3	naltrexone methylbromide	0
#4	N-methylnaltrexone bromide	9
#5	naltrexone MB	8
#6	naltrexone methobromide	6
#7	methylnaltrexone bromide	30
#8	methyl-naltrexone hydrobromide	0
#9	MRZ 266 3BR	0
#10	Relistor	15
#11	MRZ-2663	0
#12	naltrexonium methiodide	0
#13	MNTX	41
#14	#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	148
#15	MeSH descriptor: [Economics] explode all trees	11 724
#16	Economic*	29 137
#17	cost*	73 949

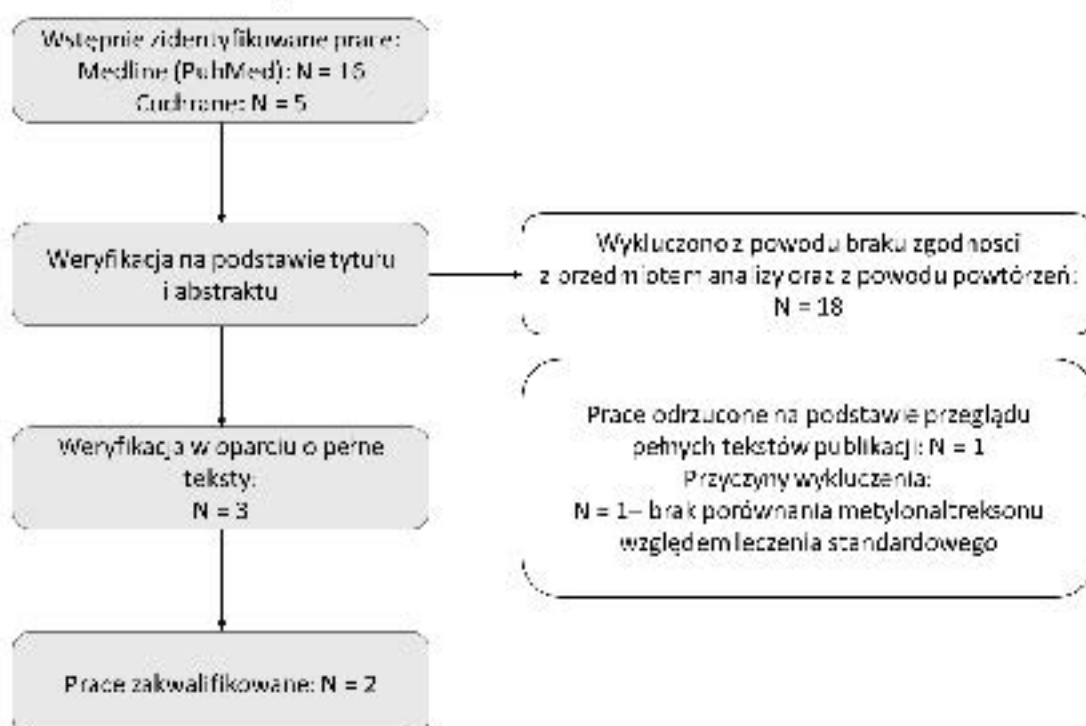
#18	#15 OR #16 OR #17	84 619
#19	#14 AND #18	5

Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████). W toku przeszukiwań baz danych 21 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji prac. Do analizy włączono 2 prace.

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 20.

Rys. 20. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych.



W Tab. 37 oraz Tab. 38 zestawiono prace włączone oraz prace wykluczone z przeglądu analiz ekonomicznych.

Tab. 37. Prace włączone do przeglądu analiz ekonomicznych.

Kod badania	Publikacja
Eamshaw 2010	Eamshaw SR, Klok RM, Iyer S, McDade C. Methylnaltrекone bromide for the treatment of opioid-induced constipation in patients with advanced illness - a cost-effectiveness analysis. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2010 Apr;31(8):911-21.
Movik 2010	Movik E, Ringerike T, Linnestad K.K, Hofmann B, Harboe I, Klemp M. Methylnaltrекone for Opioid-Induced Constipation in Cancer Treatment. Report from Norwegian Knowledge Centre for the Health Services (NOKC) No. 23-2009.

Tab. 38. Prace wykluczone z przeglądu analiz ekonomicznych.

Kod badania	Publikacja	Powód odrzucenia
Iskedjian 2011	Iskedjian M, Iyer S, Librach SL, Wang M, Farah B, Barbari J. Methylaltraxone in the treatment of opioid-induced constipation in cancer patients receiving palliative care: willingness-to-pay and cost-benefit analysis. <i>J Pain Symptom Manage.</i> 2011 Jan;41 (1):104-15.	Brak porównania metylonaltraxonu względem leczenia standardowego. W publikacji nie oszacowano wartości współczynnika ICER/ICUR.

Omówienie włączonych badań

W toku przeszukiwania bazy PubMed zidentyfikowano 2 analizy ekonomiczne, które spełniły kryteria włączenia. Obie analizy dotyczyły leczonych paliatywnie dorosłych pacjentów z zaparciem wywołanym opioidami. W ramach obu zidentyfikowanych analiz wykazano, że leczenie metylonaltraxonem jest droższe od leczenia standardowego, ale wiąże się z przyrostem QALY. W Tab. 39 podsumowano zidentyfikowane analizy ekonomiczne.

Tab. 39. Omówienie zidentyfikowanych analiz ekonomicznych.

Parametr	Earnshaw 2010	Movik 2010
Wskaźanie	Populacja leczonych paliatywnie dorosłych pacjentów z zaawansowanymi chorobami (średnia oczekiwana długość życia co najmniej 1 miesiąc) oraz z zaparciem wywołanym opioidami	Populacja leczonych paliatywnie dorosłych pacjentów z zaawansowanymi chorobami oraz z zaparciem wywołanym opioidami
Kraj	Holandia	Norwegia
Porównanie	Metylonaltraxon + leczenie standardowe vs leczenie standardowe	Metylonaltraxon + leczenie standardowe vs leczenie standardowe
Perspektywa	Płatnik	Płatnik
Źródło danych klinicznych	Thomas 2008	Thomas 2008 oraz Slatkin 2009
Stany wyróżnione w modelu	Model w formie drzewa decyzyjnego Stany: <ul style="list-style-type: none"> wypróżnienie w ciągu 4/24/48 h od podania leku, bez stosowania środków doraźnych; brak wypróżnienia po 48 h od podania leku, konieczność zastosowania środków doraźnych; zgon 	Model Markowa: <ul style="list-style-type: none"> wypróżnienie w ciągu 4/24 h od podania leku, bez stosowania środków doraźnych; brak wypróżnienia po 24 h od podania leku, konieczność zastosowania środków doraźnych; zgon
Źródło wartości użyteczności	Badanie Penning-van Beest 2010 Pacjenci z zaparciem: 0,41 Pacjenci bez zaparcia: 0,61	Wartości użyteczności przyjęto na podstawie informacji przedstawionych w analizie ekonomicznej Guest 2008, w której jakość życia pacjentów oceniano z wykorzystaniem metody loterii (ang. <i>standard gamble</i>) oraz metody handlowania czasem (ang. <i>time trade-off</i>).

Parametr	Earnshaw 2010	Movik 2010
		Pacjenci z zaparciem: 0,5 Pacjenci bez zaparcia: 0,7
Horizont obserwacji	Dożywni (<12 miesięcy)	120 dni
Długość cyklu	b.d.	1 dzień
Wyniki (ICUR/ICER)	Leczenie standardowe: koszt – 6 170 €; QALY – 0,18 Metylonal trekson: koszt – 7 151 €; QALY – 0,21 ICUR = 40 865 €/QALY inkrement QALY: 0,02	ICUR = 718 000 NOK/QALY inkrement QALY: 0,017

b.d. – brak danych; ICER – inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. *Incremental Cost Effectiveness Ratio*); ICUR – inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. *Incremental Cost Utility Ratio*).

Aneks 3. Zestawienie parametrów

Tab. 40. Zestawienie parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej.

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowały wartość wrażliwości	Źródło danych
Konfiguracja modelu			
Perspektywa analizy	Perspektywa HFZ oraz perspektywa wspólna w przypadku refundacji a przez rej. [REDACTED]	Nie	Rozporządzenie MZ 2012, rozdział 1.5
Dyskontowanie kosztów i efektów	Brak dyskontowania ze względu na krótki horyzont tj. horyzont poniżej 1 roku	Nie	Wytyczne AOTMT 2016, rozdział 1.6
Horyzont czasowy analizy	Horyzont dożywotni, 210 dni w przypadku refundacji a przez rej. [REDACTED]	Tak, testowane w scenariuszowej analizie wrażliwości	Horyzont wyriklający z danymi literatury, rozdział 1.6
Populacja	Populacja leczonych palcami dorosłych pacjentów z zapaleniem wywołanym opioidami, u których odpowiedź na środki przeciwbólowe nie jest wystarczająca i u których nie jest stosowany inny rodzaj leku przeciwbólowego	Nie	Zapalenie z zapaleniem wrosłkowatego wstawiania, rozdział 1.3
Parametry dotyczące skuteczności leczenia			
Odpowiedź na leczenie	[REDACTED]	Tak, testowane w scenariuszowej analizie wrażliwości oraz w PSA	Dane oparte na podstawie wyników badań Thomas 2008, 5 latki 2009 oraz Bull 2015, rozdział 2.3.1
Prawdopodobieństwo zgonu – pacjenci bez zapalenia	[REDACTED]	Tak, testowane w scenariuszowej analizie wrażliwości	Krzywe przeżycia uzyskane dla pacjentów włączonych do badania Milioni 2012, rozdział 2.3.2
Prawdopodobieństwo zgonu – pacjenci z zapaleniem	[REDACTED]	Tak, testowane w scenariuszowej analizie wrażliwości oraz w PSA	Dane importowane w analizie post-hoc Janku 2016, rozdział 2.3.2
Wartości użyte czynniki			
Wartości użyte czynniki dla poszczególnych stadiów z uwzględnieniem w modelu	[REDACTED]	Tak, testowane w scenariuszowej analizie wrażliwości oraz w PSA	Dane przyjęte na podstawie wyników badania Fennington Best 2010, rozdział 2.4
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Parametr	Wartość w skali podstawowej	Czy modyfikujemy wartość	Źródło danych																																													
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]																																													
[REDACTED]	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="424 629 587 730">[REDACTED]</th> <th data-bbox="587 629 794 730">[REDACTED]</th> <th data-bbox="794 629 938 730">[REDACTED]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="424 730 587 1133">[REDACTED]</td> <td data-bbox="587 730 794 1133">[REDACTED]</td> <td data-bbox="794 730 938 1133">[REDACTED]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="424 1133 587 1189">[REDACTED]</td> <td data-bbox="587 1133 794 1189">[REDACTED]</td> <td data-bbox="794 1133 938 1189">[REDACTED]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="424 1189 587 1245">[REDACTED]</td> <td data-bbox="587 1189 794 1245">[REDACTED]</td> <td data-bbox="794 1189 938 1245">[REDACTED]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="424 1245 587 1301">[REDACTED]</td> <td data-bbox="587 1245 794 1301">[REDACTED]</td> <td data-bbox="794 1245 938 1301">[REDACTED]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="424 1301 587 1357">[REDACTED]</td> <td data-bbox="587 1301 794 1357">[REDACTED]</td> <td data-bbox="794 1301 938 1357">[REDACTED]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="424 1357 587 1413">[REDACTED]</td> <td data-bbox="587 1357 794 1413">[REDACTED]</td> <td data-bbox="794 1357 938 1413">[REDACTED]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="424 1413 587 1469">[REDACTED]</td> <td data-bbox="587 1413 794 1469">[REDACTED]</td> <td data-bbox="794 1413 938 1469">[REDACTED]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="424 1469 587 1525">[REDACTED]</td> <td data-bbox="587 1469 794 1525">[REDACTED]</td> <td data-bbox="794 1469 938 1525">[REDACTED]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="424 1525 587 1581">[REDACTED]</td> <td data-bbox="587 1525 794 1581">[REDACTED]</td> <td data-bbox="794 1525 938 1581">[REDACTED]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="424 1581 587 1637">[REDACTED]</td> <td data-bbox="587 1581 794 1637">[REDACTED]</td> <td data-bbox="794 1581 938 1637">[REDACTED]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="424 1637 587 1693">[REDACTED]</td> <td data-bbox="587 1637 794 1693">[REDACTED]</td> <td data-bbox="794 1637 938 1693">[REDACTED]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="424 1693 587 1749">[REDACTED]</td> <td data-bbox="587 1693 794 1749">[REDACTED]</td> <td data-bbox="794 1693 938 1749">[REDACTED]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="424 1749 587 1805">[REDACTED]</td> <td data-bbox="587 1749 794 1805">[REDACTED]</td> <td data-bbox="794 1749 938 1805">[REDACTED]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="424 1805 587 1850">[REDACTED]</td> <td data-bbox="587 1805 794 1850">[REDACTED]</td> <td data-bbox="794 1805 938 1850">[REDACTED]</td> </tr> </tbody> </table>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]																																														
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]																																														
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]																																														
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]																																														
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]																																														
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]																																														
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]																																														
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]																																														
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]																																														
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]																																														
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]																																														
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]																																														
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]																																														
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]																																														
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]																																														

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikujemy w analizie wrażliwości	Źródło danych
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

CHL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; MZ – Minister Zdrowia; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; PSA – probabilistyczna analiza wrażliwości; RSS – mechanizm dzielenia ryzyka (ang. Risk Sharing Scheme).

Aneks 4. Omówienie załączonych plików MS Excel

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu zbudowanego na potrzeby niniejszej oceny, w oparciu o założenia zaczerpnięte z publikacji Movik 2009 oraz Earnshaw 2010, publikacje odnaleziono w trakcie przeglądu analiz ekonomicznych. Analizowany model umożliwia przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności. W modelu możliwe jest porównanie metylonaltreksonu + leczenia standardowego względem samego leczenia standardowego.

Model zawiera arkusze podzielone na 5 głównych grup:

- arkusze wprowadzające (oznaczone kolorem białym):
 - „Start” – arkusz startowy;
 - „Wprowadzenie” – arkusz zawierający skrócony opis modelu, informacje na temat kodowania kolorów komórek tj. informacje odnośnie, które komórki są modyfikowalne oraz informacje odnośnie sposobu nawigacji po całym modelu;
 - „Struktura modelu” – arkusz zawierający opis struktury modelu;
 - arkusze zawierające dane wejściowe (oznaczone kolorem niebieskim):
 - „Ustawienia” – arkusz, w którym definiuje się podstawowe ustawienia analizy tj. dane odnośnie perspektywy analizy, sposobu refundacji metylonaltreksonu, przeżycia pacjentów leczonych paliatywnie;
 - „Parametry w modelu” – podsumowanie wszystkich parametrów wejściowych uwzględnionych w modelu, w niniejszym arkuszu można wprowadzać własne wartości dla poszczególnych parametrów;
 - „Parametry kliniczne” – kalkulacja parametrów dotyczących skuteczności leczenia;
 - „Przeżycie pacjentów – apteczna” [REDACTED] arkusze zawierające dane z zakresu krzywych przeżycia pacjentów leczonych paliatywnie;
 - „Parametry kosztowe” – oszacowanie kosztów związanych z kosztem analizowanych substancji czynnych tj. kosztem metylonaltreksonu oraz kosztem leków standardowych, kosztem leczenia doraźnego;
 - „Użyteczności” – podsumowanie wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu;
 - arkusze obliczeniowe (oznaczone kolorem granatowym):
 - „Silnik metylonaltrekson” oraz „Silnik leczenie standardowe” – główne obliczenia dla wszystkich analizowanych interwencji;
 - arkusze wynikowe (oznaczone kolorem pomarańczowym):
-

- o „Analiza podstawowa” – arkusz wynikowy, podsumowujący wyniki analizy podstawowej;
- o „Analiza scenariuszy” – arkusz wynikowy, podsumowujący wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości;
- o „Analiza probabilistyczna” – arkusz wynikowy, podsumowujący wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości;
- arkusze pomocnicze (oznaczone kolorem szarym):
 - o „PSA” – kolejne iteracje analizy probabilistycznej;
 - o „PSA – dane do wykresu” – elementy niezbędne do wygenerowania krzywej akceptowalności;
 - o „Mechanika” – arkusz z danymi źródłowymi do list rozwijanych.

W modelu uwzględniono również arkusz „Referencje”, w którym podsumowano publikacje, które wykorzystano w celu oszacowania parametrów wejściowych modelu.

Ponadto model zawiera makra pozwalające na wygodne przechodzenie między arkuszami wynikowymi, a startem modelu. Przyciski pozwalające na uruchamianie makr służących do wygodnego przechodzenia między arkuszami umieszczono w pasku na górze poszczególnych arkuszy.

Opórcz makr umożliwiających przechodzenie między poszczególnymi arkuszami, w modelu uwzględniono również dwa makra do generowania wyników analizy wrażliwości:

- makro do generowania wyników scenariuszowej analizy wrażliwości;
- makro do generowania wyników probabilistycznej analizy wrażliwości.

Scenariuszowa analiza wrażliwości

Przycisk uruchamiający scenariuszową analizę wrażliwości (oznaczony literami „SA Apteczna” oraz XXXXXXXXXX) umieszczono w arkuszu „Analiza scenariuszy”. Kluczowymi arkuszami, na których działa to makro są arkusze: „Parametry w modelu” oraz „Mechanika” – dostawianie lub usuwanie wierszy albo kolumn w tym arkuszu uniemożliwi działanie makra. Czas takiej analizy to kilka minut. Po uruchomieniu makra scenariuszowej analizy wrażliwości, w arkuszu „Parametry w modelu”, wszystkie pola ustawiane są na wartości podstawowe, a w polu „analiza” zaznaczana jest opcja: „deterministyczna”.

Analizę wrażliwości można także przeprowadzić dla dowolnego scenariusza indywidualnie, zmieniając parametry w arkuszu „Parametry w modelu”.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Przycisk uruchamiający probabilistyczną analizę wrażliwości (oznaczony literami „PSA”) umieszczono w arkuszu „Analiza probabilistyczna”. Przed przystąpieniem do generowania wyników PSA, w komórce C9 w arkuszu „Analiza probabilistyczna”, należy podać liczbę iteracji (domyślnie w tej komórce wprowadzana jest wartość 1000). Kluczowymi arkuszami, na których działa to makro są arkusze: „PSA”, „PSA – dane do wykresu”, „Wyniki PSA” oraz arkusz „Mechanika” – dostawianie lub usuwanie wierszy albo kolumn w tym arkuszu uniemożliwi działanie makra. Czas takiej analizy to kilkanaście minut (czas trwania analizy

generowany jest w komórce C10 w arkuszu „Analiza probabilistyczna”). Po uruchomieniu makra probabilistycznej analizy wrażliwości, w arkuszu „Parametry w modelu” w polu „analiza” zaznaczana jest opcja: „probabilistyczna”. W trakcie trwania analizy na pasku stanu wyświetlany jest aktualny numer iteracji PSA.

Spis rysunków

Rys. 1. Schemat modelu.	14
Rys. 2 Wypóźnienie po 4 h oraz po 4-24 h od podania leku, bez stosowania środków doraźnych – dane z badania Thomas 2008.	16
Rys. 3. Krzywe przeżycia dla pacjentów z wypróżnieniem vs pacjentów bez wypróżnienia – dane z analizy post-hoc Janku 2016.	20
Rys. 4. Krzywe przeżycia z badania Maltoni 2012 uwzględnione w analizie.	22
Rys. 5. Krzywe przeżycia uwzględnione w modelu – refundacja apteczna.	23
<hr/>	
Rys. 7 Wykres rozrzutu dla porównania metylonal treksonu + leczenie standardowe vs leczenie standardowe, cena bez RSS, perspektywa NFZ.	43
Rys. 8. Krzywa akceptowalności dla porównania metylonal treksonu + leczenie standardowe vs leczenie standardowe, cena bez RSS, perspektywa NFZ.	43
Rys. 9 Wykres rozrzutu dla porównania metylonal treksonu + leczenie standardowe vs leczenie standardowe, cena z RSS, perspektywa NFZ.	44
Rys. 10. Krzywa akceptowalności dla porównania metylonal treksonu + leczenie standardowe vs leczenie standardowe, cena z RSS, perspektywa NFZ.	44
Rys. 11 Wykres rozrzutu dla porównania metylonal treksonu + leczenie standardowe vs leczenie standardowe, cena bez RSS, perspektywa wspólna.	51
Rys. 12. Krzywa akceptowalności dla porównania metylonal treksonu + leczenie standardowe vs leczenie standardowe, cena bez RSS, perspektywa wspólna.	51
Rys. 13 Wykres rozrzutu dla porównania metylonal treksonu + leczenie standardowe vs leczenie standardowe, cena z RSS, perspektywa wspólna.	52
Rys. 14. Krzywa akceptowalności dla porównania metylonal treksonu + leczenie standardowe vs leczenie standardowe, cena z RSS, perspektywa wspólna.	52
Rys. 15 Wykres rozrzutu dla porównania metylonal treksonu + leczenie standardowe vs leczenie standardowe, cena bez RSS, perspektywa NFZ.	59
Rys. 16. Krzywa akceptowalności dla porównania metylonal treksonu + leczenie standardowe vs leczenie standardowe, cena bez RSS, perspektywa NFZ.	59
Rys. 17 Wykres rozrzutu dla porównania metylonal treksonu + leczenie standardowe vs leczenie standardowe, cena z RSS, perspektywa NFZ.	60
Rys. 18. Krzywa akceptowalności dla porównania metylonal treksonu + leczenie standardowe vs leczenie standardowe, cena z RSS, perspektywa NFZ.	60
Rys. 19. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości użyteczności.	68
Rys. 20. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych.	75

Spis tabel

Tab. 1. Ceny preparatu Relistor®.	10
Tab. 2. Dane z badań klinicznych uwzględnione w modelu.	17
Tab. 3. Dane uwzględnione w analizie.....	18
Tab. 4. Strategia wyszukiwania badań z przeżyciem pacjentów leczonych w oddziałach paliatywnych w bazie MEDLINE (PubMed), 07.06.2019.....	20
Tab. 5. Prawdopodobieństwo zgonu pacjentów leczonych paliatywnie.....	24
Tab. 6. Wartości użyteczności uwzględnione w modelu.....	26
<hr/>	
Tab. 8. Koszt preparatów Relistor® (bez RSS) – refundacja apteczna.	29
<hr/>	
Tab. 10. Koszt preparatów Relistor® (z RSS) – refundacja apteczna.	29
<hr/>	
Tab. 12. Leczenie standardowe – dane przekazane przez eksperta klinicznego.	30
Tab. 13. Koszty leczenia doraźnego.	31
Tab. 14. Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości.....	32
Tab. 15. Parametry randomizowane w probabilistycznej analizie wrażliwości wraz z typem wykorzystanych rozkładów.	35
Tab. 16. Wyniki analizy podstawowej: metylonałtrekson + leczenie standardowe vs leczenie standardowe, perspektywa NFZ.	37
Tab. 17. Wyniki analizy scenariuszowej: metylonałtrekson + leczenie standardowe vs leczenie standardowe – cena bez RSS, perspektywa NFZ.	39
Tab. 18. Wyniki analizy scenariuszowej: metylonałtrekson + leczenie standardowe vs leczenie standardowe – cena bez RSS, różnice w stosunku do scenariusza podstawowego, perspektywa NFZ.	40
Tab. 19. Wyniki analizy scenariuszowej: metylonałtrekson + leczenie standardowe vs leczenie standardowe – cena z RSS, perspektywa NFZ.	41
Tab. 20. Wyniki analizy scenariuszowej: metylonałtrekson + leczenie standardowe vs leczenie standardowe – cena z RSS, różnice w stosunku do scenariusza podstawowego, perspektywa NFZ.	42
Tab. 21. Wyniki analizy podstawowej: metylonałtrekson + leczenie standardowe vs leczenie standardowe, perspektywa wspólna.....	45
Tab. 22. Wyniki analizy scenariuszowej: metylonałtrekson + leczenie standardowe vs leczenie standardowe – cena bez RSS, perspektywa wspólna.	47
Tab. 23. Wyniki analizy scenariuszowej: metylonałtrekson + leczenie standardowe vs leczenie standardowe – cena bez RSS, różnice w stosunku do scenariusza podstawowego, perspektywa wspólna.	48
Tab. 24. Wyniki analizy scenariuszowej: metylonałtrekson + leczenie standardowe vs leczenie standardowe – cena z RSS, perspektywa wspólna.	48

Tab. 25. Wyniki analizy scenariuszowej: metylonał trekson + leczenie standardowe vs leczenie standardowe – cena z RSS, różnice w stosunku do scenariusza podstawowego, perspektywa wspólna.	50
Tab. 26. Wyniki analizy podstawowej: metylonał trekson + leczenie standardowe vs leczenie standardowe, perspektywa NFZ.	53
Tab. 27. Wyniki analizy scenariuszowej: metylonał trekson + leczenie standardowe vs leczenie standardowe – cena bez RSS, perspektywa NFZ.	55
Tab. 28. Wyniki analizy scenariuszowej: metylonał trekson + leczenie standardowe vs leczenie standardowe – cena bez RSS, różnice w stosunku do scenariusza podstawowego, perspektywa NFZ.	56
Tab. 29. Wyniki analizy scenariuszowej: metylonał trekson + leczenie standardowe vs leczenie standardowe – cena z RSS, perspektywa NFZ.	57
Tab. 30. Wyniki analizy scenariuszowej: metylonał trekson + leczenie standardowe vs leczenie standardowe – cena z RSS, różnice w stosunku do scenariusza podstawowego, perspektywa NFZ.	58
Tab. 31. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 13.06.2019.	67
Tab. 32. Prace włączone do przeglądu wartości użyteczności.	68
Tab. 33. Prace wykluczone z przeglądu wartości użyteczności.	69
Tab. 34. Wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych pracach.	71
Tab. 35. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed), 19.06.2019.	73
Tab. 36. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane, 19.06.2019.	74
Tab. 37. Prace włączone do przeglądu analiz ekonomicznych.	75
Tab. 38. Prace wykluczone z przeglądu analiz ekonomicznych.	76
Tab. 39. Omówienie zidentyfikowanych analiz ekonomicznych.	76
Tab. 40. Zestawienie parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej.	78

Bibliografia

- ABC Relistor** Metylonaltrekson (Relistor®) w leczeniu zaparcia wywołanego opioidami u chorych leczonych paliatywnie. Analiza kliniczna. Warszawa, 2019.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2, 2016.
- APD Relistor** Metylonaltrekson (Relistor®) w leczeniu zaparcia wywołanego opioidami u chorych leczonych paliatywnie. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2019.
- Bull 2015** Bull J, Wellman CV, Israel RJ, Barrett AC, Paterson C, Forbes WP. Fixed-Dose Subcutaneous Methylnaltrexone in Patients with Advanced Illness and Opioid-Induced Constipation: Results of a Randomized, Placebo-Controlled Study and Open-Label Extension. *J Palliat Med.* 2015 Jul;18(7):593-600.
- Dzierżanowski 2009** Dzierżanowski T, Jarosz J. Zaparcia u chorych leczonych opioidami. *Onkol Prakt Klin* 2009; 5: 47-54.
- Dzierżanowski 2010** Dzierżanowski 2010: Dzierżanowski T. Wpływ obciążenia opioidami na skuteczność zastosowania metylnaltreksonu u pacjentów z zaparciem stolca w zaawansowanym stadium choroby nowotworowej. Praca doktorska. Centrum Onkologii - Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie 2011.
- Dzierżanowski 2019** Dzierżanowski T. Zaparcie. W: *Medycyna paliatywna* pod red. Ciałkowska-Rysz A, Dzierżanowski T. Termedia, 2019.
- Earnshaw 2010** Earnshaw SR, Klok RM, Iyer S, McDade C. Methylnaltrexone bromide for the treatment of opioid-induced constipation in patients with advanced illness - a cost-effectiveness analysis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010 Apr;31(8):911-21.
- Guest 2008** Guest JF, Clegg JP, Helder MT. Cost-effectiveness of macrogol 4000 compared to lactulose in the treatment of chronic functional constipation in the UK. *Current Medical Research and Opinion* VOL. 24, NO. 7, 2008, 1841-1852.
- Hyodo 2010** Hyodo I, Morita T, Adachi I, Shima Y, Yoshizawa A, Hiraga K. Development of a predicting tool for survival of terminally ill cancer patients. *Jpn J Clin Oncol.* 2010 May;40(5):442-8.
- Janku 2016** Janku 2016: Janku F, Johnson LK, Karp DD, Atkins JT, Singleton PA, Moss J. Treatment with methylnaltrexone is associated with increased survival in patients with advanced cancer. *Ann Oncol.* 2016 Nov;27(11):2032-2038.
- Lipman 2011** Lipman AG, Karver S, Cooney GA, Stambler N, Israel RJ. Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in patients with advanced illness: a 3-month open-label treatment extension study. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2011;25(2):136-45.
- Maltoni 2012** Maltoni 2012: Maltoni M, Scarpi E, Pitturelli C, Martini F, Montanari L, Amaducci E, Demi S, Fabbri L, Rosati M, Amadori D, Nanni O. Prospective comparison of prognostic scores in palliative care cancer populations. *Oncologist.* 2012;17(3):446-54.
- Mendis 2015** Mendis R1, Soo WK2, Zannino D3, Michael N4, Spruyt O5. Multidisciplinary Prognostication Using the Palliative Prognostic Score in an Australian Cancer Center. *Palliat Care.* 2015 Aug 2;9:7-14.
- Movik 2009** Movik E, Ringerike T, Linnestad KK, Hofmann B, Harboe I, Klemp M. Methylnaltrexone for Opioid-Induced Constipation in Cancer Treatment. Report from Norwegian Knowledge Centre for the Health Services (NOKC) No. 23-2009.

Penning-van Beest 2010	Penning-van Beest FJ, van den Haak P, Klok RM, Prevoo YF, van der Peet DL, Herings RM. Quality of life in relation to constipation among opioid users. <i>J Med Econ.</i> 2010 <i>Mar</i> ;13(1):129-35.
Rozporządzenie MZ 2012	Rozporządzenie 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 o raz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Slatkin 2009	Slatkin N, Thomas J, Lipman AG, Wilson G, Boatwright ML, Wellman C, Zhukovsky DS, Stephenson R, Portenoy R, Stambler N, Israel R. Methylnaltrexone for treatment of opioid-induced constipation in advanced illness patients. <i>J Support Oncol.</i> 2009 Jan-Feb;7(1):39-46.
Thomas 2008	Thomas J, Karver S, Cooney GA, Chamberlain BH, Watt CK, Slatkin NE, Stambler N, Kremer AB, Israel RJ. Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness. <i>N Engl J Med.</i> 2008 <i>May 29</i> ;358(22):2332-43.
Ustawa refundacyjna 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)