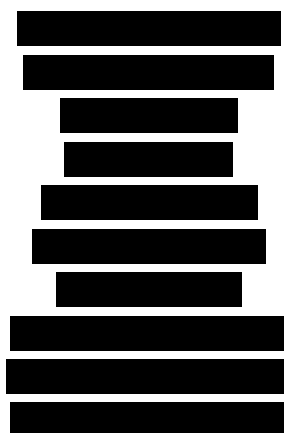




**Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone®
(produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym
(w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego)
uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej
15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na
uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo,
buprenorfiny oraz metadonu**

Przegląd systematyczny badań



Kraków, wrzesień 2014 rok (aktualizacja maj 2015 rok)

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie, w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny i metadonu. Przegląd systematyczny badań.



LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY KLINICZNEJ

Analizę kliniczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792		
	Imię i nazwisko (inicjały)	Stanowisko	Wkład pracy
Autorzy analizy klinicznej	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Analiza kliniczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Reckitt Benckiser (Poland) S.A. ul. Wołoska 22 02-675 Warszawa		
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.		

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie, w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny i metadonu. Przegląd systematyczny badań.

Spis treści

Spis akronimów wykorzystanych w trakcie opracowania.....	5
Definicje niektórych określeń użytych w opracowaniu na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku	9
Kluczowe informacje z analizy klinicznej.....	10
Streszczenie	13
1. Cel przeprowadzenia analizy klinicznej	29
2. Metody przeprowadzenia analizy klinicznej	30
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy klinicznej	30
2.2. Metody wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych	31
2.3. Metody wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	32
2.4. Kryteria włączenia badań w ramach przeglądu systematycznego	33
2.5. Ocena profilu bezpieczeństwa.....	35
2.6. Selekcja informacji.....	35
2.7. Metody oceny wiarygodności badań klinicznych	36
2.8. Metody ekstrakcji danych do analizy klinicznej.....	38
2.9. Synteza danych	39
3. Analiza problemu decyzyjnego.....	42
3.1. Problem zdrowotny w kontekście klinicznym.....	42
3.2. Populacja	45
3.3. Wnioskowana technologia	45
3.4. Komparatory - interwencje alternatywne stosowane we wnioskowanym wskazaniu (technologie opcjonalne)	45
3.5. Efekty zdrowotne.....	47
4. Przegląd medycznych baz danych	49
4.1. Wstęp	49
4.2. Wyniki przeglądu medycznych baz danych	49
4.3. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych (RCT i non-RCT z grupami) włączonych do analizy klinicznej.....	55
5. Analiza kliniczna stosowania produktu łączonego: buprenorfina/nalokson (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych, u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie	59
5.1. Analiza kliniczna stosowania produktu łączonego: buprenorfina/nalokson (produkt leczniczy Suboxone®) w porównaniu do placebo w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych, u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie (porównanie bezpośrednie; I linia leczenia).....	59
5.2. Analiza kliniczna stosowania produktu łączonego: buprenorfina/nalokson (produkt leczniczy Suboxone®) w porównaniu do buprenorfiny w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie (porównanie bezpośrednie; I linia leczenia)	69
5.3. Analiza kliniczna stosowania produktu łączonego: buprenorfina/nalokson (produkt leczniczy Suboxone®) w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie (porównanie bezpośrednie; I linia leczenia).....	75
5.4. Analiza kliniczna stosowania produktu łączonego: buprenorfina/nalokson (produkt leczniczy Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz	

psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie (porównanie bezpośrednie; I linia leczenia).....	133
5.5. Analiza kliniczna stosowania produktu łączonego: buprenorfina/nalokson (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie (porównanie bezpośrednie; II linia leczenia)	352
5.6. Analiza kliniczna stosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie (porównanie bezpośrednie)	384
6. Badania o niższej wiarygodności	423
6.1. Wstęp	423
6.2. Podsumowanie wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności	424
7. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa	428
7.1. Dane z Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz raportów o działaniach niepożądanych	428
7.2. Inne doniesienia naukowe	433
7.3. Podsumowanie dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa	439
8. Opracowania (badania) wtórne.....	442
8.1. Wstęp	442
8.2. Podsumowanie wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych	442
9. Dyskusja	445
10. Ograniczenia analizy klinicznej	460
11. Wnioski końcowe	466
12. Bibliografia	470
13. Spis tabel, schematów i wykresów	495
14. Aneks.....	520
14.1. Przegląd medycznych baz danych	520
14.2. Tabela zestawienie publikacji wykluczonych z analizy klinicznej	554
14.3. Charakterystyki Produktów Leczniczych	556
14.4. Charakterystyka badań potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia meta-analizy	563
14.5. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej (ang. critical appraisal) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w badaniach.....	590
14.6. Badania nieopublikowane	702
14.7. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności	710
14.8. Analiza wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych	755
14.9. Ocena włączonych badań klinicznych (RCT) w skali Jadad	771
14.10. Ocena włączonych badań klinicznych (non-RCT) w skali NOS.....	776
14.11. Analiza wyników w skali GRADE	784
14.12. Wykresy	807
14.13. Charakterystyka skal/ kwestionariuszy	811
14.14. Tabele pomocnicze	813

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie, w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny i metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Spis akronimów wykorzystanych w trakcie opracowania

Akronim	Rozwinięcie skrótu (pełna nazwa) Polski odpowiednik
AHRO	ang. <i>Agency for Healthcare Research and Quality</i> ; Amerykańska Agencja Badawcza
AIDS	ang. <i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i> ; Zespół nabytego niedoboru odporności
ALT	Aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ARCI	ang. <i>Addiction Research Center Inventory</i> ; Kwestionariusz dotyczący oceny nasilenia uzależnienia
ARI	ang. <i>AIDS/HIV Risk Inventory</i> ; Skala oceny ryzyka zakażenia wirusem HIV/zachorowania na AIDS
ARQ	ang. <i>Adjective Rating Questionnaire</i> ; Kwestionariusz przymiotnikowy
ARS	ang. <i>Adjective Rating Scale</i> ; Skala przymiotnikowa
ARWS	ang. <i>Adjective Rating Scale for Withdrawal</i> ; Skala przymiotnikowa oceniająca objawy odstawienia
ASI	ang. <i>Addiction Severity Index</i> ; Wskaźnik nasilenia uzależnienia
AST	Aminotransferaza asparaginianowa
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
b.d.	Brak danych
BDI	ang. <i>Beck Depression Inventory</i> ; Skala pomiaru nasilenia depresji
BHIVES	ang. <i>Buprenorphine-HIV Evaluation and Support Collaborative</i> ; Akronim badania klinicznego dotyczącego zastosowania produktu łączonego buprenorfina/nalokson w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów w populacji osób zakażonych wirusem HIV
BPI	ang. <i>Brief Pain Inventory</i> ; Skala pomiaru nasilenia bólu
BUDAVA	ang. <i>BUprenorphine-naloxone Dosage Adequacy eVALuation</i> ; Kwestionariusz oceniający adekwatność przepisanej dawki produktu łączonego buprenorfina/nalokson
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CDSR	ang. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> ; Baza danych przeglądów systematycznych
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> ; Rejestr kontrolowanych badań klinicznych Biblioteki Cochrane'a
CHMP	ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> ; Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
CINA	ang. <i>Clinical Institute Narcotic Assessment</i> ; Skala oceny nasilenia objawów odstawienia narkotyków/ leków
CM	ang. <i>Contingency Management</i> ; Terapia behawioralna nagradzająca pozytywne zachowania
COBRA	ang. <i>COst-Benefit and Risk Appraisal of substitution treatments</i> ; Akronim badania klinicznego, w którym porównywano buprenorfine z metadonem
COSTART	ang. <i>Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms</i> ; Terminologia i klasyfikacja działań niepożądanych
COWS	ang. <i>Clinical Opiate Withdrawal Scale</i> ; Kliniczna skala odstawienia opiatów
CRA	ang. <i>Community Reinforcement Approach</i> ; Terapia behawioralna oparta na podejściu społecznego wzmocnienia
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> ; Brytyjska instytucja zajmująca się Oceną Technologii Medycznych
CYP3A4 / CYP450	Enzymy cytochromu

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie, w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny i metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Akronim	Rozwinięcie skrótu (pełna nazwa) Polski odpowiednik
DAART	ang. <i>Directly Administered Antiretroviral Therapy</i> ; Leczenie przeciwwirusowe przyjmowane przez uczestników badania pod nadzorem personelu w ośrodku
DASS21	ang. <i>Depression, Anxiety and Stress Scales-21</i> ; Skala oceniająca nasilenie depresji, niepokoju i stresu
DRT	ang. <i>Digit Recall Task</i> ; Test zapamiętywania cyfr
ds.	Do spraw
DSM-IV-TR	ang. <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i> ; Klasyfikacja zaburzeń psychicznych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego
DSST	ang. <i>Digit Symbol Substitution Test</i> ; Test polegający na dopasowaniu symboli do cyfr
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna Oparta na Dowodach Naukowych
EKG	Elektrokardiogram
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków
EMBASE	ang. <i>Excerpta Medica Database</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
EMTREE	ang. <i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i> ; Język haseł przedmiotowy z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające
ELISA	ang. <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i> ; Test immunoenzymatyczny
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GAF	ang. <i>Global Assessment of Functioning</i> ; Ogólna ocena funkcjonowania
GEE	ang. <i>General Estimating Equation</i> ; Metoda uogólnionego równania estymacji
GRADE	ang. <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> ; Skala oceny siły dowodów naukowych
HAART	ang. <i>Highly Active Antiretroviral Therapy</i> ; Aktywna terapia przeciwwirusowa
HAQ-P	ang. <i>Helping Alliance Questionnaire – Patient Version</i> ; Kwestionariusz oceniający więź uczestnika badania z terapeutą
HAS	franc. <i>Haute Autorité de Santé</i> ; Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
HBV	ang. <i>Hepatitis B Virus</i> ; Wirus zapalenia wątroby typu B
HCV	ang. <i>Hepatitis C Virus</i> ; Wirus zapalenia wątroby typu C
HIV	ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i> ; Ludzki wirus niedoboru odporności
HR	ang. <i>Hazard ratio</i> ; Hazard względny
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena technologii medycznych
INAHTA	ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> ; Międzynarodowa Agencja Oceny Technologii Medycznych
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> ; Niemiecka Agencja Oceny Technologii Medycznych
ITT	ang. <i>Intention To Treat</i> ; Analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
IU	ang. <i>International Unit</i> ; Jednostka międzynarodowa
KEEP	ang. <i>Key Extended Entry Program</i> ; Program leczenia podtrzymującego metadonem
LAAM	ang. <i>L-Alpha-Acetylmethadol</i> ; L- α -acetylmethadol lub lewo- α -acetylmethadol

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie, w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny i metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Akronim	Rozwinięcie skrótu (pełna nazwa) Polski odpowiednik
LM	ang. <i>Logical Memory</i> ; Test pamięci logicznej
LNS	ang. <i>Letter-Number-Sequencing task</i> ; Test kolejności pojawiających się liter i liczb
LSM	ang. <i>Least-Square Mean</i> ; Średnia najmniejszych kwadratów
MCQ	ang. <i>Memory Complaint Questionnaire</i> ; Kwestionariusz oceniający pamięć
MCS	ang. <i>Mental Component Summary</i> ; Kwestionariusz ocena stanu psychicznego
MD	ang. <i>Mean Difference</i> ; Różnica w wartościach średniej
MedDRA	ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; Słownik terminologii medycznej
MEDLINE	ang. <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
MESH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
m. in.	Między innymi
MMM	ang. <i>Manualized Matrix Model</i> ; Program terapii grupowej opartej na terapii poznawczo-behawioralnej
MMSE	ang. <i>Mini-Mental State Examination</i> ; Skrócona Skala Oceny Stanu Psychicznego
MPD	ang. <i>Memory for Persons Data</i> ; Test pamięci werbalnej polegający na zapamiętywaniu danych osobowych
MTC	ang. <i>Mixed Treatment Comparison</i> ; Meta-analiza sieciowa
N	Liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut Standardów Zdrowotnych i Klinicznych
NIDA	ang. <i>National Institute on Drug Abuse</i> ; Narodowy Instytut ds. Leczenia Uzależnienia
NIHR	ang. <i>National Institute for Health Research</i> ; Narodowy Instytut Badań nad Zdrowiem
NIR	ang. <i>International Normalized Ratio</i> ; Międzynarodowy współczynnik znormalizowany
nn	Liczba negatywnych/ pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność narkotyków/ leków
NN	Liczba dostarczonych próbek moczu (ogółem)
NNH	ang. <i>Number Needed to Harm</i> ; Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej (interwencji/technologii wnioskowanej) zamiast komparatora (technologii opcjonalnej) spowoduje pojawienie się jednego dodatkowego niekorzystnego efektu w określonym czasie
NNT	ang. <i>Number Needed to Treat</i> ; Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny, w określonym czasie
NOS	ang. <i>Newcastle-Ottawa Scale</i> ; Skala oceniająca wiarygodność badań obserwacyjnych
np.	Na przykład
NRS	ang. <i>Numerical Rating Scale</i> ; Numeryczna skala do oceny nasilenia np. bólu, funkcjonowania
OAT	ang. <i>Opioid Agonist Treatment</i> ; Terapia Agonistami Opioidów
ODAS	ang. <i>Opiate Dosage Adequacy Scale</i> ; Skala Adekwatnego Dawkowania Opiatów
OOAS	ang. <i>Overdose Assessment Scale</i> ; Skala Oceny Przedawkowania
OOWS	ang. <i>Objective Opiate Withdrawal Scale</i> ; Obiektywna skala odstawienia opiatów
OR	ang. <i>Odds Ratio</i> ; Iloraz szans

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie, w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny i metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Akronim	Rozwinięcie skrótu (pełna nazwa) Polski odpowiednik
OTI	ang. <i>Opiate Treatment Index</i> ; Wskaźnik leczenia uzależnienia od opiatów
OTP	ang. <i>Opioid Treatment Program</i> ; Program leczenia uzależnienia od opioidów
OUN	Ośrodkowy Układ Nerwowy
P	Wartość p (współczynnik istotności statystycznej); miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd alfa).
PASAT	ang. <i>Paced Auditory Serial Addition Task</i> ; Test pamięci roboczej
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ; Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych
PCBSS	ang. <i>Primary Care Buprenorphine Satisfaction Scale</i> ; Skala oceny zadowolenia z leczenia buprenorfiną w ramach ośrodka podstawowej opieki zdrowotnej
PCC	ang. <i>Primary Care Clinic</i> ; Ośrodek podstawowej opieki zdrowotnej
PCS	ang. <i>Physical Component Summary</i> ; Kwestionariusz oceny stanu fizycznego
Peto OR	ang. <i>Peto Odds Ratio</i> ; Iloraz szans obliczany metodą Peto
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> ; Populacja, interwencja (technologia wnioskowana), komparator (technologia opcjonalna), wynik zdrowotny
PICOS	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i> ; Populacja, interwencja (technologia wnioskowana), komparator (technologia opcjonalna), wyniki zdrowotny, badanie
POATS	ang. <i>Prescription Opioid Addiction Treatment Study</i> ; Akronim badania klinicznego uwzględnionego w analizie klinicznej dotyczącego zastosowania produktu łączonego buprenorfina/nalokson w leczeniu uzależnienia od opioidów
PP/PPA	ang. <i>Per Protocol Analysis</i> ; Analiza w grupach wyodrębnionych zgodnie z protokołem badania
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> ; Wytyczne przygotowania przeglądów systematycznych i meta-analiz
QT	Odcinek mierzony w zapisie elektrokardiograficznym
RAB	ang. <i>Risk Assessment Battery</i> ; Zestaw skal do oceny zachowań ryzykownych
RB	ang. <i>Relative Benefit</i> ; Korzyść względna
RCT	ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> ; Randomizowane badanie kliniczne
RNA	ang. <i>Ribonucleic Acid</i> ; Kwas rybonukleinowy
RR	ang. <i>Relative Risk</i> ; Ryzyko względne
SAT	ang. <i>Self-Administered Therapy</i> ; Leki przyjmowane przez uczestników badania bez nadzoru personelu ośrodka
SBU	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada ds. Oceny Technologii Medycznych w Służbie Zdrowia
SD	ang. <i>Standard Deviation</i> ; Odchylenie standardowe
SE	ang. <i>Standard Error</i> ; Błąd standardowy
SF-36	ang. <i>Short Form 36</i> ; Kwestionariusz oceniający jakość życia
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkockie Konsorcjum Medyczne; Szkocka Agencja Oceny Technologii Medycznych
SMD	ang. <i>Standardized Mean Difference</i> ; Standaryzowana średnia różnica
SOWS	ang. <i>Subjective Opiate Withdrawal Scale</i> ; Subiektywna skala objawów odstawienia
SQ	ang. <i>Satisfaction Questionnaire</i> ; Kwestionariusz oceniający zadowolenie uczestnika z zastosowanego leczenia

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie, w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny i metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Akronim	Rozwinięcie skrótu (pełna nazwa) Polski odpowiednik
SUD	ang. <i>Substance Use Disorder</i> ; Zaburzenia związane z używaniem substancji uzależniających
SUI	ang. <i>Substance Use Inventory</i> ; Skala pomiaru stosowania substancji
TAP	ang. <i>Test for Attentional Performance</i> ; Test sprawności uwagi
TCU/SRF	ang. <i>Texas Christian University Self-Rating Form</i> ; Kwestionariusz oceny jakości życia
TES	ang. <i>Treatment Effectiveness Score</i> ; Wskaźnik efektywności leczenia
THC	Tetrahydrokanabinol
tj.	To jest
TMT	ang. <i>Trail-Making Test</i> ; Test polegający na łączeniu punktów
tzw.	Tak zwany
ULN	ang. <i>Upper Limit of Normal</i> ; Górna granica normy
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAS	ang. <i>Visual Analogue Scale</i> ; Skala wizualno-analogowa
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia
WHOQoL BREF	ang. <i>World Health Organization Quality of Life-BREF</i> ; Kwestionariusz oceny jakości życia opracowany przez WHO
vs	Versus
WSS	ang. <i>Withdrawal Signs Score</i> ; Wskaźnik objawów odstawienia
ww.	Wyżej wymieniony

Definicje niektórych określeń użytych w opracowaniu na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [473]
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Kluczowe informacje z analizy klinicznej

- I. Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) stosowanego w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie.
- II. Analizę kliniczną przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [432], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* [433] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [434].
- III. Analizę przeprowadzono w odniesieniu do wybranych komparatorów (technologii opcjonalnych): placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Dodatkowo założono, że w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania produktu łączonego: buprenorfina/nalokson z metadonem w zakresie twardych punktów końcowych (np. np. ryzyko zgonu, wskaźnik retencji na leczenie) w analizowanym wskazaniu, przeprowadzone zostanie porównanie buprenorfiny z metadonem¹.
- IV. W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano i uwzględniono w niniejszej analizie: 30 randomizowanych badań klinicznych opisanych w referencjach [1]-[86] i [91]-[93] oraz 4 nierandomizowane badania kliniczne [87], [88], [89], [90], 50 badań o niższej wiarygodności opisane w referencjach [94]-[162], 31 badań nieopublikowanych [163]-[193], 15 publikacji włączonych do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa [194]-[208] oraz 28 opracowań (badań) wtórnych opisanych w referencjach [209]-[238], uwzględniających połączenie buprenorfiny z naloksonem oraz jego komparatory (technologie opcjonalne: placebo, buprenorfina, metadon) w analizowanym wskazaniu. Dodatkowo, uwzględniono porównanie buprenorfiny z metadonem; w ramach tego porównania włączono: 2 przeglądy systematyczne [239]-[240], [241] (referencja [242] dotyczy badania RCT zawartego w przeglądzie systematycznym [239]) oraz 20 badań nierandomizowanych z grupą kontrolną [243]-[271].
- V. **Wyniki bezpośredniego porównania połączenia buprenorfiny z naloksonem wskazują, że względem:**
 - **placebo** jest istotnie statystycznie i klinicznie bardziej skuteczne oraz cechuje je porównywalny profil bezpieczeństwa,
 - **buprenorfiny** jest porównywalnie skuteczne klinicznie oraz bezpieczne,
 - **metadonu** jest porównywalnie skuteczne klinicznie oraz bezpieczne,**w leczeniu uzależnienia od narkotyków opioidowych** (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie substytucyjne, zarówno w I linii leczenia, jak i w II linii leczenia w populacji ogólnej [1]-[2a], [3]-[5], [6], [7]-[8], [9]-[14], [15]-[16], [17]-[18], [87], [88], [91]-[92], [93]. Dodatkowo porównanie buprenorfiny z metadonem wykazało **istotnie statystycznie (p<0,05) mniejszą skuteczność kliniczną buprenorfiny** w zakresie odsetka uczestników kontynuujących leczenie (retencja) oraz **porównywalną skuteczność (p>0,05)** w odniesieniu odsetka uczestników stosujących substancje uzależniające [239]-[240], [244], [246], [247], [249], [250], [251], [266] i odsetka zgonów [255]-[256], [261], [262], [263], [269] oraz współczynnika umieralności [261], [262], [263], [269]; przy czym w

¹ Podejście takie jest zasadne ponieważ, zgodnie z opinią ekspertów klinicznych, jak również informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Suboxone® połączenie buprenorfiny z naloksonem w analizowanym produkcie leczniczym ma na celu zniechęcenie do niewłaściwego stosowania i nadużywania buprenorfiny. **Nalokson** podawany w zwykłych dawkach doustnie lub podjęzykowo pacjentom doświadczającym opioidowych objawów abstynencyjnych, **wykazuje niewielki lub zerowy efekt farmakologiczny**, z powodu jego prawie całkowitego metabolizmu pierwszego przejścia. Zatem, nalokson, który jest dodany do buprenorfiny w produkcie Suboxone® ma jedynie zniechęcać do nadużywania samej buprenorfiny oraz ograniczyć dostępność sprzedaży tej substancji na czarnym rynku. **Nalokson nie polepsza wyników leczenia**, czyli z jego zastosowania w produkcie Suboxone® nie ma żadnej wartości dodanej w zakresie efektu terapeutycznego.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie, w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny i metadonu. Przegląd systematyczny badań.



pojedynczych badaniach [261], [262], [263], ryzyko zgonu było **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejsze wśród uczestników leczonych buprenorfiną** (w żadnym badaniu ryzyko zgonu nie było mniejsze w grupie lezonej metadonem).

- VI. **Połączenie buprenorfiny z naloksonem stosowane w analizowanym wskazaniu w różnych schematach terapeutycznych** (standardowe leczenie uzależnienia vs standardowe leczenie uzależnienia uzupełnione dodatkowymi sesjami terapeutycznymi; leczenie w ośrodkach podstawowej opieki zdrowotnej vs leczenie w ośrodkach specjalizujących się w leczeniu uzależnień; leczenie podtrzymujące vs detoksyfikacja; leczenie pod nadzorem vs leczenie z ograniczonym nadzorem - stosowanie leku w domu; bezpośrednia indukcja produktu łączonego buprenorfina/nalokson vs pośrednia indukcja za pomocą buprenorfiny) **jest skuteczne klinicznie oraz bezpieczne** w populacji ogólnej (w tym również w populacji osób młodych w wieku 15-21 lat) oraz w populacji osób zakażonych wirusem HIV [19]-[30], [31]-[32], [33]-[40], [41]-[49], [50]-[51], [52]-[54], [55]-[57], [58], [59]-[60], [61]-[66], [67]-[68], [69]-[71], [72]-[74], [75]-[76], [77]-[78], [79], [80]-[81], [82]-[83], [84], [85]-[86], [89], [90].
- VII. Badania o niższej wiarygodności [94]-[162] potwierdzają skuteczność kliniczną oraz dobry profil bezpieczeństwa produktu łączonego buprenorfina/nalokson stosowanego w analizowanym wskazaniu, w I i w II linii leczenia, w populacji ogólnej oraz w populacji osób zakażonych wirusem HIV.
- VIII. Publikacje uwzględnione w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa [194]-[208] potwierdzają, że produkt łączony buprenorfina/nalokson charakteryzuje dobry profil bezpieczeństwa oraz dobra jego tolerancja przez pacjentów go przyjmujących w analizowanym wskazaniu.
- IX. Wnioski Autorów opracowań (badań) wtórnych [209]-[238] są zgodne z wnioskami wypływającymi z niniejszej analizy w odniesieniu do efektywności klinicznej połączenia buprenorfiny z naloksonem stosowanego w analizowanym wskazaniu.
- X. Podsumowując, produkt łączony **buprenorfina/nalokson jest skuteczny klinicznie oraz bezpieczny i dobrze tolerowany przez pacjentów w leczeniu uzależnienia od narkotyków opioidowych** (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie substytucyjne, w I i II linii leczenia w populacji ogólnej oraz osób młodych w wieku 15-21 lat, jak i w populacji osób zakażonych wirusem HIV. Dodatkowe porównanie wykazało, że ryzyko zgonu wśród osób uzależnionych od narkotyków opioidowych leczonych buprenorfiną jest mniejsze w porównaniu do osób leczonych metadonem, co prawdopodobnie wiąże się z faktem, że buprenorfina jest częściowym agonistą receptorów opioidowych, a metadon jest pełnym ich agonistą i dlatego wykazuje większy potencjał uzależniający od buprenorfiny. Produkt leczniczy Suboxone® może zwiększyć wykazaną powyżej różnicę ze względu na połączenie buprenorfiny z naloksonem, którego dodanie ma na celu zniechęcenie do niewłaściwego (dożylnego) stosowania i nadużywania buprenorfiny.

Leczenie substytucyjne jest jedną z najlepiej opracowanych i opisanych naukowo metod stosowanych w medycynie, a pozytywne wyniki uważa się za dowiedzione i niepodważalne [438], [441]. Obecnie, podstawowymi lekami stosowanymi w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów są metadon i buprenorfina (w Polsce metadon jest podstawowym środkiem substytucyjnym [462]) [215]. Oba leki bywają jednak stosowane niezgodnie z zaleceniami leczenia, co może prowadzić nawet do przedawkowania. Konieczne staje się zatem wprowadzenie nowych leków umożliwiających skuteczne leczenie uzależnienia, z jak najmniejszymi objawami odstawienia zniechęcającymi do terapii oraz z uwzględnieniem bezpieczeństwa i wygody osób uzależnionych. Warto również podkreślić, że **kluczem do kontynuacji leczenia uzależnienia przez pacjentów jest minimalizacja niepożądanych efektów stosowanej terapii** [482], [483], [484]. **Potencjalnym lekiem, który przynosi wymierne korzyści we wszystkich powyższych aspektach może być produkt łączony: buprenorfina/nalokson (produkt leczniczy Suboxone®).**

Wartym podkreślenia jest również fakt podstawowej przewagi połączenia buprenorfiny z naloksonem nad jej aktywnymi komparatorami: metadonem i buprenorfiną. Produkt łączony buprenorfina/nalokson m.in.:

- **wykazuje słabsze właściwości uzależniające** w porównaniu do metadonu [194], [198], [216], [220],
- **zmniejsza ryzyko przedawkowania oraz powoduje wystąpienie słabszych objawów odstawienia** [198], [211], [213], [222], [233],
- **wykazuje długotrwałe działanie, a dodanie naloksonu zapobiega wykorzystaniu leku w sposób niezgodny ze wskazaniem**, ponieważ wywołuje on objawy odstawienia opiatów po zastosowaniu pozajelitowym przez osoby uzależnione [194], [198], [199], [222], [239],
- **jest wygodniejszy i łatwiejszy w stosowaniu dla osób uzależnionych i lekarzy**, ponieważ można go przyjmować w domu [213], [216], [219], [220], [222],
- **stanowi bardziej efektywną klinicznie opcję terapeutyczną u niektórych osób, u których podawanie metadonu jest przeciwwskazane** np. u ciężarnych kobiet, osób z poważnymi schorzeniami współistniejącymi, z wydłużonym odstępem QT w badaniu EKG, z nadwrażliwością na metadon, z ciężką niewydolnością oddechową lub z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby oraz z ostrym zatruciem alkoholowym lub z *delirium tremens* [194], [195], [214], [216], [234],
- **stwarza również możliwość skutecznej terapii odwykowej osobom, które nie zakwalifikowały się do programu leczenia metadonem** [142],
- **ułatwia dostęp do leczenia osobom, które niedawno zaczęły nadużywać opioidów** [142],
- **wpływa również na poprawę funkcjonowania uczestników w sferze psychologicznej i społecznej** (poprawia jakość życia pacjentów) [139], [140]
- **zwiększa zadowolenie z terapii w porównaniu do uprzednio stosowanej terapii buprenorfiną lub metadonem** [139], [140], [147].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie, w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny i metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Streszczenie

Cel analizy klinicznej:

Celem analizy klinicznej jest ocena efektów klinicznych (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) stosowanego w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów.

Metody:

- analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych [432], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* - „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 z marca 2011 roku [433] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [434],
- analizę przeprowadzono w oparciu o randomizowane oraz nierandomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo analizowanych opcji terapeutycznych oraz badania o niższej wiarygodności,
- przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (w tym *MEDLINE* – dostęp przez *PubMed*, *EMBASE*, *Cochrane*, *CRD* oraz inne),
- wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy została określona na podstawie skali *Jadad* (randomizowane badania kliniczne), *NOS* (badania obserwacyjne), a siłę dowodów naukowych oceniono za pomocą skali *GRADE*,
- na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących w sposób niezależny,
- przy opracowaniu wyników wykorzystano z następujących narzędzi analitycznych: MS Excel 2007 oraz pakietu statystycznego *StatsDirect*®.

Badania włączone do analizy klinicznej:

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano i uwzględniono w niniejszej analizie:

- **31 randomizowanych badań klinicznych** opisanych w referencjach [1]-[84] i [91]-[93] umożliwiających:
 - bezpośrednie porównanie produktu łączonego buprenorfina/nalokson z placebo (populacja ogólna): [1]-[2a] w I linii leczenia oraz [91]-[92] w II linii leczenia,
 - bezpośrednie porównanie produktu łączonego buprenorfina/nalokson z buprenorfiną (populacja ogólna): [1]-[2a] w I linii leczenia oraz [93] w II linii leczenia,
 - bezpośrednie porównanie produktu łączonego buprenorfina/nalokson z metadonem (populacja ogólna): [3]-[5], [6], [7]-[8], [9]-[14], [15]-[16], [17]-[18] w I linii leczenia oraz [91]-[92] w II linii leczenia,
 - porównanie produktu łączonego buprenorfina/nalokson stosowanego w różnych schematach terapeutycznych: [19]-[30], [31]-[32], [33]-[40], [41]-[49], [50]-[51], [52]-[54], [55]-[57], [58], [59]-[60], [61]-[66], [67]-[68], [69]-[71], [72]-[74], [75]-[76], [77]-[78], [79], [87]-[88], [89] w I linii leczenia w populacji ogólnej oraz [82]-[83], [84], [85]-[86] w I linii leczenia w populacji osób zakażonych wirusem HIV,
- **4 nierandomizowane badania kliniczne** opisane w referencjach [87], [88], [89], [90] umożliwiające:
 - bezpośrednie porównanie produktu łączonego buprenorfina/nalokson z metadonem (populacja ogólna): [87], [88] w I linii leczenia,
 - porównanie produktu łączonego buprenorfina/nalokson stosowana w różnych schematach terapeutycznych (populacja ogólna): [89], [90] w I linii leczenia,
- **52 badań o niższej wiarygodności** opisanych w referencjach [94]-[162]:

- 4 badania randomizowane: badanie [94] porównujące połączenie buprenorfiny z naloksonem względem metadonu z lofeksydyną, badanie [95]-[96] porównujące połączenie buprenorfiny z naloksonem lub metadonem stosowane w ramach ośrodka specjalistycznego lub ośrodka podstawowej opieki zdrowotnej, badanie [97]-[98] porównujące połączenie buprenorfiny z naloksonem względem buprenorfiny w formie implantu lub placebo w formie implantu, badanie [99] porównujące połączenie buprenorfiny z naloksonem w postaci tabletki podjęzykowej i filmu (z uwagi na fakt, że badania te nie odpowiadają w pełni kryteriom włączenia – w badaniu [94] w grupie kontrolnej zastosowano inny komparator od tych uwzględnionych w analizie oraz opisano je w oparciu o abstrakt, w badaniu [95]-[96] podano wspólnie wyniki dla osób leczonych połączeniem buprenorfiny z naloksonem lub metadonem, w badaniu [97]-[98] w grupie kontrolnej zastosowano jako komparator buprenorfinę i placebo w formie implantu, w badaniu [99] w grupie kontrolnej zastosowano jako komparator połączenie buprenorfiny z naloksonem w postaci filmu, autorzy niniejszej analizy wyniki zawarte w referencjach [94]-[99] omówili w ramach rozdziału z badaniami o niższej wiarygodności);
- 10 badań obserwacyjnych z grupą kontrolną: prospektywne porównanie produktu łączonego buprenorfina/nalokson z metadonem (w populacji ogólnej): 1 badanie [100] w I linii leczenia oraz 1 badanie [103] w II linii leczenia, retrospektywne porównanie produktu łączonego buprenorfina/nalokson i z buprenorfiną (w populacji ogólnej): 3 badania [105], [106], [115] retrospektywne porównanie produktu łączonego buprenorfina/nalokson i buprenorfiny z metadonem (w populacji ogólnej): 1 badanie [107], retrospektywne porównanie produktu łączonego buprenorfina/nalokson z buprenorfiną (w populacji ogólnej): 1 badanie [108], prospektywne porównanie preparatu łączonego buprenorfina/nalokson w różnych schematach terapeutycznych (w populacji ogólnej): 1 badanie [101], (w populacji osób stosujących lub niestosujących dożylną drogę podania narkotyków/leków) 1 badanie [102], retrospektywne porównanie preparatu łączonego buprenorfina/nalokson w różnych schematach terapeutycznych (w populacji ogólnej): 1 badanie [104],
- 38 badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej (opisowych) z zastosowaniem produktu łączonego buprenorfina/nalokson: 2 prospektywne badania [112]-[113], [114] typu pretest/posttest (w populacji ogólnej), 4 prospektywne badania [109], [110], [111], [115] typu posttest w I linii leczenia w populacji ogólnej i 2 badania w populacji osób zakażonych wirusem HIV [116], [117]-[128], 1 prospektywne badanie [130]-[131] typu posttest w I/II linii leczenia w populacji ogólnej, 8 prospektywnych badań [132], [133]-[135], [136], [137], [138], [139], [140] typu posttest w II linii leczenia w populacji ogólnej, 4 retrospektywne badania typu posttest w I linii leczenia [142], [143], [144], [146] i 1 badanie w II linii leczenia [148] w populacji ogólnej, oraz 1 retrospektywne badanie z zastosowaniem produktu łączonego buprenorfina/nalokson i metadonu w I i II linii leczenia w populacji ogólnej [147], 15 opisów przypadków [149], [150], [151], [152], [153], [154], [155], [156], [157], [158], [159], [160], [161], [162], [172],
- **31 badań nieopublikowanych** [163]-[193] (w toku, z trwającą rekrutacją lub zakończonych, ale wyniki których nie zostały jeszcze opublikowane),
- **15 publikacji włączonych do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa** [194]-[208],
- **31 opracowań (badań) wtórnych** (przeglądy systematyczne i raporty HTA) [209]-[238], uwzględniających buprenorfinę w połączeniu z naloksonem oraz jego komparatory (technologie opcjonalne: placebo, buprenorfina, metadon) w leczeniu uzależnienia od narkotyków opioidowych (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie substytucyjne.

Dodatkowo, w ramach porównania buprenorfiny z metadonem włączono: 2 przeglądy systematyczne [239]-[240], [241] (referencja [242] dotyczy badania RCT zawartego w przeglądzie systematycznym [239]) oraz 21 badań nierandomizowanych z grupą kontrolną [243]-[271], w tym 1 badanie będące kontynuacją badania RCT [243], 3 badania nierandomizowane eksperymentalne [244]-[245], [246], [247]-[248], 5 badań obserwacyjnych prospektywnych [249], [250], [251], [252]-[257], [258] i 12 badań obserwacyjnych retrospektywnych [259], [260], [261], [262], [263], [264]-[266], [267], [268], [269], [270], [271], [282]. Uwzględnienie porównania buprenorfiny z metadonem jest zasadne ponieważ, zgodnie z opinią ekspertów klinicznych, jak również informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Suboxone® połączenie buprenorfiny z naloksonem w analizowanym produkcie leczniczym ma na celu zniechęcenie do niewłaściwego stosowania i nadużywania

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie, w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny i metadonu. Przegląd systematyczny badań.



buprenorfiny. **Nalokson** podawany w zwykłych dawkach doustnie lub podjęzykowo pacjentom doświadczającym opioidowych objawów abstynencyjnych, **wykazuje niewielki lub zerowy efekt farmakologiczny**, z powodu jego prawie całkowitego metabolizmu pierwszego przejścia. Zatem, nalokson, który jest dodany do buprenorfiny w produkcie Suboxone® ma jedynie zniechęcać do nadużywania samej buprenorfiny oraz ograniczyć dostępność sprzedaży tej substancji na czarnym rynku. Nalokson nie polepsza wyników leczenia, czyli z jego zastosowania w produkcie Suboxone® nie ma żadnej wartości dodanej w zakresie efektu terapeutycznego. Ponadto, w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania produktu łączonego (buprenorfina/nalokson) z metadonem w zakresie twardych punktów końcowych oraz przy wykazaniu braku istotnych statystycznie różnic pomiędzy produktem łączonym (buprenorfina/nalokson) i buprenorfiną, porównanie buprenorfiny z metadonem umożliwia przeprowadzenie analizy w tym zakresie.

Wyniki:

Produkt łączony: buprenorfina/nalokson vs placebo – porównanie bezpośrednie (populacja ogólna)

W wyniku wyszukiwania w medycznych bazach danych odnaleziono 2 randomizowane badania kliniczne umożliwiające bezpośrednie porównanie połączenia buprenorfiny z naloksonem względem placebo: w I linii leczenia [1]-[2a] oraz w II linii leczenia [91]-[92] uzależnienia od narkotyków opioidowych (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie substytucyjne. *Zastosowane w ramach obu badań klinicznych dawki połączenia buprenorfiny z naloksonem były zgodne z zaleceniami dotyczącymi dopuszczalnych, dobowych dawek leku, które są zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego Suboxone® [194].*

Bezpośrednie porównanie połączenia buprenorfiny z naloksonem względem placebo wskazuje na jego:

- **istotnie statystycznie i klinicznie większą skuteczność** ($p < 0,05$) w odniesieniu do: otrzymania negatywnych wyników kolejnych 12 testów toksykologicznych moczu na obecność opiatów i zredukowania nasilenia głodu narkotykowego (opiatowego) - główne punkty końcowe analizowane w badaniu, poprawy ogólnego stanu zdrowia w ocenie uczestników badania oraz w ocenie badaczy,
- **istotnie statystycznie mniejszą skuteczność** ($p < 0,05$) w zakresie: ryzyka nieukończenia fazy podwójnie zamaskowanej badania,
- **porównywalną skuteczność** ($p > 0,05$) w odniesieniu do: otrzymania pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność kokainy,
- **istotnie statystycznie mniejsze ryzyko** ($p < 0,05$) wystąpienia: nieżytu nosa, biegunki, bólu pleców,
- **istotnie statystycznie większe ryzyko** ($p < 0,05$) wystąpienia: bólu głowy, zaparc, **porównywalne ryzyko** ($p > 0,05$) wystąpienia: zespołu odstawienia, bólu, bezsenności, nudności, pocenia się, bólów podbrzusza, zakażeń, dreszczy, rozszerzenia naczyń krwionośnych lub zacerwienia, wymiotów, osłabienia,

w ramach I linii leczenia w analizowanym wskazaniu w okresie obserwacji wynoszącym 4 tygodnie [1]-[2a].

Połączenie buprenorfiny z naloksonem (stosowane w pojedynczej dobowej dawce) **w porównaniu do placebo:**

- **było istotnie statystycznie bardziej skuteczne** ($p < 0,05$) w zakresie: wzrostu oceny uczestników badania dokonanej w oparciu o skalę VAS w odniesieniu do skutków działania narkotyków, negatywnych skutków stosowania narkotyków i niedyspozycji oraz w oparciu o skalę przymiotnikową w odniesieniu do oceny odstawienia względem oceny wstępnej; oceny badaczy dokonanej w oparciu o skalę przymiotnikową w odniesieniu do oceny odstawienia i wskaźnika objawów odstawienia względem oceny wstępnej,
- **było porównywalnie skuteczne** ($p > 0,05$) w odniesieniu do: oceny uczestników badania dokonanej w oparciu o skalę VAS w zakresie oceny odurzenia, pozytywnych skutków działania narkotyków i zadowolenia z leczenia oraz w oparciu o skalę przymiotnikową w odniesieniu do oceny agonisty względem oceny wstępnej; oceny badaczy dokonanej w oparciu o skalę przymiotnikową w zakresie oceny agonisty względem oceny wstępnej; oceny sprawności psychomotorycznej i poznawczej uczestników badania,

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie, w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny i metadonu. Przegląd systematyczny badań.



- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **zwiększało** ciśnienie tętnicze krwi (zarówno skurczowe, jak i rozkurczowe), tętno, średnicę źrenicy (maksymalną oraz minimalną) i nasycenie krwi tlenem względem oceny wstępnej,
 - **nie wpływało istotnie statystycznie** ($p > 0,05$) na zmiany temperatury ciała,
- w ramach II linii leczenia w analizowanym wskazaniu w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni [91]-[92].

Ponadto, **połączenie buprenorfiny z naloksonem** (stosowane w dobowej dawce podzielonej na 2 części) **w porównaniu do placebo**:

- **było istotnie statystycznie bardziej skuteczne** ($p < 0,05$) w odniesieniu do: oceny badaczy dokonanej w oparciu o skalę przymiotnikową w zakresie oceny wskaźnika objawów odstawienia względem oceny wstępnej,
- **było porównywalnie skuteczne** ($p > 0,05$) w zakresie: oceny uczestników badania dokonanej w oparciu o skalę VAS w odniesieniu do oceny odurzenia, skutków działania narkotyków, negatywnych i pozytywnych skutków stosowania narkotyków, zadowolenia z leczenia i niedyspozycji oraz w oparciu o skalę przymiotnikową dotyczącą oceny objawów odstawienia i agonisty względem oceny wstępnej; oceny badaczy dokonanej w oparciu o skalę przymiotnikową odnośnie do oceny odstawienia i agonisty; oceny sprawności psychomotorycznej i poznawczej uczestników badania,
- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **zwiększało** rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi względem oceny wstępnej,
- **nie wpływało istotnie statystycznie** ($p > 0,05$) na zmiany: skurczowego ciśnienia tętniczego krwi, tętna, temperatury ciała, średnicy źrenicy i nasycenia krwi tlenem,

w ramach II linii leczenia w analizowanym wskazaniu w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni (w publikacji nie wyszczególniono głównych punktów końcowych) [91]-[92].

Podsumowując, połączenie buprenorfiny z naloksonem jest istotnie statystycznie i klinicznie bardziej skuteczne od placebo oraz cechuje je porównywalny do placebo profil bezpieczeństwa w leczeniu uzależnienia od narkotyków opioidowych (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie substytucyjne (populacja ogólna) zarówno w I, jak i w II linii leczenia.

Produkt łączony: buprenorfina/nalokson vs buprenorfina – porównanie bezpośrednie (populacja ogólna)

Przeprowadzone wyszukiwanie w medycznych bazach danych pozwoliło zidentyfikować 2 randomizowane badania kliniczne umożliwiające bezpośrednie porównanie połączenia buprenorfiny z naloksonem względem buprenorfiny: w I linii leczenia [1]-[2a] oraz w II linii leczenia [93] uzależnienia od narkotyków opioidowych (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie substytucyjne. *Zastosowane w ramach obu badań klinicznych dawki połączenia buprenorfiny z naloksonem oraz dawki buprenorfiny były zgodne z zaleceniami dotyczącymi dopuszczalnych dobowych dawek leków, zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Suboxone® [194] oraz Subutex® [472] w badaniu [1]-[2a], natomiast w badaniu [93] dopuszczano stosowanie wyższej dobowej dawki (maksymalnie 24 mg) buprenorfiny (Subutex® [472]) względem zalecanej (16 mg).*

Połączenie buprenorfiny z naloksonem w porównaniu do buprenorfiny okazało się:

- **porównywalnie skuteczne** ($p > 0,05$) w zakresie: ryzyka nieukończenia fazy podwójnie zamaskowanej badania, otrzymania negatywnych wyników 12 kolejnych testów toksykologicznych moczu na obecność opiatów i zredukowania nasilenia głodu narkotykowego (opiatowego) - główne punkty końcowe analizowane w badaniu, poprawy ogólnego stanu zdrowia w ocenie uczestników badania oraz w ocenie badaczy, otrzymania pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność kokainy,
- **porównywalnie bezpieczne** ($p > 0,05$) w odniesieniu do ryzyka wystąpienia: bólu głowy, zespołu odstawienia, bólu, bezsenności, nudności, pocenia się, bólów podbrzusza, nieżytu nosa, biegunki, zakażeń, dreszczy, zaparc, rozszerzenia naczyń krwionośnych lub zacerwienia, wymiotów, osłabienia,

w I linii leczenia w analizowanym wskazaniu w okresie obserwacji wynoszącym 4 tygodnie [1]-[2a].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie, w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny i metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Bezpośrednie porównanie połączenia buprenorfiny z naloksonem względem buprenorfiny wykazało jego:

- **istotnie statystycznie większą skuteczność** ($p < 0,05$) w odniesieniu do: odsetka odpowiedzi na leczenie (główny punkt końcowy analizowany w badaniu),
- **istotnie statystycznie mniejsze ryzyko** ($p < 0,05$): wystąpienia bólu zębów,
- **istotnie statystycznie większe ryzyko** ($p < 0,05$): nieukończenia badania, wystąpienia zaburzeń oka,
- **porównywalne ryzyko** ($p > 0,05$): nieukończenia badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych, wystąpienia: ciężkich działań niepożądanych (ogółem i poszczególnych rodzajów), działań niepożądanych (ogółem) i poszczególnych działań niepożądanych (bólów brzucha, biegunki, nudności, osłabienia, dreszczy, zmęczenia, bólów mięśniowych, bólów głowy, niepokoju, uzależnienia od narkotyków, nerwowości, bezsenności, wycieku z nosa, ziewania, nadmiernego pocenia, piloerekcji, uderzeń gorąca),

w II linii leczenia w analizowanym wskazaniu w okresie obserwacji wynoszącym 3-5 tygodni [93].

Podsumowując, połączenie buprenorfiny z naloksonem jest podobnie skuteczne klinicznie oraz bezpieczne w porównaniu do buprenorfiny w leczeniu uzależnienia od narkotyków opioidowych (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie substytucyjne (populacja ogólna) zarówno w I jak i w II linii leczenia.

Produkt łączony: buprenorfina/nalokson vs metadon – porównanie bezpośrednie (populacja ogólna)

Podczas wyszukiwania w medycznych bazach danych odszukano 9 badań klinicznych, w których bezpośrednio porównano połączenie buprenorfiny z naloksonem względem metadonu: w I linii – 6 randomizowanych badań klinicznych [3]-[5], [6], [7]-[8], [9]-[14], [15]-[16], [17]-[18] i 2 nierandomizowane badania kliniczne [87], [88] oraz w II linii - 1 randomizowane badanie kliniczne [91]-[92], w analizowanym wskazaniu. Ze względu na znaczące różnice między poszczególnymi randomizowanymi badaniami klinicznymi dotyczącymi: charakterystyki populacji, dawki połączenia buprenorfiny z naloksonem lub metadonu, czasu trwania leczenia oraz obserwacji, analizowanych punktów końcowych lub ich definicji, nie było możliwe przeprowadzenie meta-analizy wyników tych badań klinicznych. Podobnie z powodu znaczących różnic między poszczególnymi nierandomizowanymi badaniami klinicznymi, dotyczącymi głównie czasu trwania leczenia oraz obserwacji, nie było możliwe przeprowadzenie meta-analizy wyników tych badań. *Zastosowane w ramach powyższych badań klinicznych dawki metadonu były zgodne z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Methadone Hydrochloride Molteni® [473] oraz z zaleceniami, zgodnie z którymi w Polsce dawka metadonu ustalana jest indywidualnie dla danej osoby w zależności od dobowego zapotrzebowania na opiaty [481]. Natomiast, dobowe dawki połączenia buprenorfiny z naloksonem stosowane w badaniach [3]-[5], [15]-[16], [17]-[18], [87] były zgodne z zaleceniami dotyczącymi dopuszczalnych dobowych dawek leku zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Suboxone® [194] (maksymalnie 24 mg), a w badaniach [6], [7]-[8], [9]-[14] i [88] zezwalano na stosowanie wyższych dawek wynoszących maksymalnie 32 mg/dobę.*

W zakresie skuteczności klinicznej połączenie buprenorfiny z naloksonem w porównaniu do metadonu (w I linii leczenia) okazało się:

- **istotnie statystycznie bardziej skuteczne** ($p < 0,05$) w zakresie: redukcji średniej liczby dni stosowania heroiny w ciągu ostatnich 30 dni przed oceną [3], większego odsetka uczestników, który zgłosił się do dalszego leczenia w wyznaczonych ośrodkach leczenia uzależnienia po wypuszczeniu na wolność (główny punkt końcowy analizowany w badaniu [7]), większego odsetka uczestników, który wyraził zamiar kontynuowania leczenia po wypuszczeniu na wolność, większego odsetka uczestników, który zgłosił się do ośrodka leczenia uzależnienia po wypuszczeniu na wolność, redukcji ryzyka rezygnacji z leczenia w czasie pobytu w więzieniu, krótszego średniego czasu trwania leczenia w więzieniu [7], redukcji stosowania opioidów [10], redukcji pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów [15],
- **istotnie statystycznie mniej skuteczne** ($p < 0,05$) w odniesieniu do: mniejszego odsetka uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu (dotyczy odsetka uczestników, którzy przez cały czas trwania badania leczenia byli wyłącznie produktem łączonym buprenorfina/nalokson, z wykluczeniem osób, które w trakcie badania przeszły na leczenie metadonem) [6],

mniejszego odsetka uczestników, którzy ukończyli udział w 32. tygodniu badania [9], krótszego średniego czasu trwania leczenia (ogółem i kontynuujących leczenie >30 dni) [9], [10], mniejszego odsetka uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu (ogółem i kontynuujących leczenie >30 dni) i większego odsetka uczestników, którzy zrezygnowali z udziału w badaniu w ciągu pierwszych 30 dni [10],

- **porównywalnie skuteczne** ($p>0,05$) w zakresie: odsetka uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu, abstynencji od opioidów (mierzonej odsetkiem uczestników, którzy osiągnęli negatywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów) - główny punkt końcowy analizowany w badaniu [3], odsetka uczestników, którzy osiągnęli negatywne wyniki 12 kolejnych testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów, odsetka uczestników, którzy pomyślnie przeszli fazę indukcji leczenia, przestrzegania zaleceń dotyczących przyjmowania leków (mierzonego średnią liczbą dawek leków przyjętych przez uczestników), stosowania narkotyków/ leków innych od opioidów (mierzonego w testach toksykologicznych moczu na obecność śladów narkotyków/ leków innych od narkotyków opioidowych), kontynuacji leczenia (retencji mierzonej czasem trwania leczenia uczestników - średnia i mediana tygodni), ogólnego funkcjonowania uczestników badania (mierzonego za pomocą złożonego wskaźnika nasilenia uzależnienia od opiatów i złożonego wskaźnika nasilenia uzależnienia od narkotyków/ leków oraz oceny uzależnienia od: alkoholu, kokainy, narkotyków, funkcjonowania w pracy i w rodzinie, stanu prawnego (karalność), medycznego, psychicznego) [3]; odsetka uczestników, którzy nie ukończyli udziału w badaniu, odsetka uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu (niezależnie od tego czy przyjmowali leki przypisane im podczas randomizacji czy przeszli z leczenia produktem łączonym buprenorfina/nalokson na leczenie metadonem) - główny punkt końcowy analizowany w badaniu [6], odsetka negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność zakazanych opiatów, benzodiazepin i THC, nasilenia problemów związanych ze stosowaniem narkotyków ocenianego za pomocą wskaźnika nasilenia uzależnienia (ASI) [6]; odsetka uczestników, którzy ukończyli leczenie w czasie pobytu w więzieniu - główny punkt końcowy analizowany w badaniu [7], odsetka uczestników, którzy ponownie zostali skazani na karę więzienia, odsetka uczestników, którzy zrezygnowali z udziału w badaniu po wypuszczeniu na wolność, odsetka uczestników, którzy stosowali heroinę lub opioidy nieprzepisane na receptę po wypuszczeniu na wolność, odsetka uczestników, którzy zostali aresztowani za przestępstwo przeciw mieniu, odsetka uczestników, którzy zostali aresztowani za posiadanie narkotyków, odsetka uczestników, którzy zostali aresztowani za przestępstwo z użyciem przemocy, średniej liczby dni stosowania heroiny lub opioidów nieprzepisanych na receptę po wypuszczeniu na wolność, średniej liczby uczestników, których aresztowano po wypuszczeniu na wolność [7]; odsetka uczestników, którzy ukończyli udział w 24. i w 28. tygodniu trwania badania [9], odsetka uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu w 12. i w 20. tygodniu trwania badania, czasu trwania leczenia, liczby odbytych sesji poradnictwa, pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność buprenorfiny, prawdopodobieństwa wystąpienia ryzykownych zachowań (np. dzielenie się igłami i innym sprzętem, narkotykami z użyciem tej samej igły, ryzykowne zachowania związane ze wstrzyknięciami) w 12. i w 20. tygodniu trwania badania [15], odsetka uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu, ocenie nasilenia bólu, ocenie funkcjonowania, stosowania opioidów, kokainy lub innych substancji odurzających potwierdzonych wynikami testów toksykologicznych moczu [17].

W zakresie profilu bezpieczeństwa połączenie buprenorfiny z naloksonem w porównaniu do metadonu (w I linii leczenia):

- **istotnie statystycznie zmniejszyło ryzyko** ($p<0,05$) wystąpienia ciężkich działań niepożądanych [9],
- **istotnie statystycznie zwiększyło ryzyko** ($p<0,05$) wystąpienia co najmniej 1 działania niepożądanego [15],
- **było porównywalnie bezpieczne** ($p>0,05$) w zakresie: ryzyka nieukończenia udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych [6], [7], odsetka uczestników, którzy doświadczali działań niepożądanych ogółem oraz poszczególnych rodzajów działań niepożądanych (ból stawów, ból mięśni, podwyższonego stężenia aminotransferaz, zawrotów głowy typu błędnikowego, biegunki, zesztywnienia, żółtaczkę, ból podbrzusza, obrzęku kończyn dolnych, utraty apetytu, bezsenności, wymiotów, problemów z oddychaniem, ból głowy) [6], odsetka ciężkich działań niepożądanych [9], odsetka uczestników, u których: nie doszło do zmiany stężenia aminotransferaz (główny punkt końcowy analizowany w badaniu), stężenie aminotransferaz wzrosło więcej niż 2-krotnie ponad górną granicę normy, stężenie aminotransferaz

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie, w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny i metadonu. Przegląd systematyczny badań.



spadło i utrzymało się 2-krotnie poniżej górnej granicy normy, stężenie aminotransferaz nie spadło 2-krotnie poniżej górnej granicy normy lub wzrosło 2-krotnie powyżej wartości wstępnej przy naborze do badania, stężenie aminotransferaz wzrosło 2-krotnie powyżej wartości wstępnej przy naborze do badania [9], odsetka uczestników, którzy doświadczali działań niepożądanych ogółem [17].

Należy podkreślić, że nie odnotowano żadnych ciężkich działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leków w 4 badaniach [6], [7], [15], [17] oraz żadnego przypadku zgonu w 2 badaniach [7], [15].

W zakresie skuteczności klinicznej na podstawie wyników nierandomizowanych badań klinicznych połączenie buprenorfiny z naloksonem w porównaniu do metadonu okazało się:

- **istotnie statystycznie bardziej skuteczne** ($p < 0,05$) w odniesieniu do: pomiarów gotowości uwagi [87], pomiaru konsolidacji pamięci w teście I MPD (po 30 minutach) [88],
- **porównywalnie skuteczne** ($p > 0,05$) odnośnie do: pomiaru pamięci roboczej [87], [88], pomiaru pamięci werbalnej [87], [88], konsolidacji pamięci po 30 minutach w teście LM i po 4-8 miesiącach w teście MPD [88], samooceny pamięci za pomocą kwestionariusza MCQ [88],

w I linii leczenia w analizowanym wskazaniu w okresie obserwacji wynoszącym 3 tygodnie w badaniu [87] i 9 miesięcy w badaniu [88]. W obu badaniach [87], [88] nie oceniano profilu bezpieczeństwa produktu łączonego buprenorfina/nalokson (w publikacjach nie wyszczególniono głównych punktów końcowych).

Połączenie buprenorfiny z naloksonem (stosowane w pojedynczej dobowej dawce) w porównaniu do metadonu okazało się:

- **istotnie statystycznie bardziej skuteczne** ($p < 0,05$) w zakresie: wzrostu oceny uczestników badania dokonanej w oparciu o skalę VAS w odniesieniu do negatywnych skutków stosowania narkotyków i niedyspozycji oraz w oparciu o skalę przymiotnikową w odniesieniu do oceny odstawienia względem oceny wstępnej, oceny badacza dokonanej w oparciu o skalę przymiotnikową w zakresie oceny odstawienia względem oceny wstępnej,
- **istotnie statystycznie mniej skuteczne** ($p < 0,05$) w odniesieniu do: oceny badacza dokonanej w oparciu o skalę przymiotnikową w zakresie oceny agonisty względem oceny wstępnej, w teście sprawności psychomotorycznej (ang. *Circular Lights*),
- **istotnie statystycznie zwiększało** ($p < 0,05$) skurczowe ciśnienie tętnicze krwi, średnicę źrenicy (maksymalną i minimalną) oraz nasycenie krwi tlenem względem oceny wstępnej,
- **porównywalnie skuteczne** ($p > 0,05$) w zakresie: oceny uczestników badania dokonanej w oparciu o skalę VAS w odniesieniu do oceny odurzenia, skutków działania narkotyków, pozytywnych skutków stosowania narkotyków i zadowolenia z leczenia oraz w oparciu o skalę przymiotnikową w odniesieniu do oceny agonisty względem oceny wstępnej; oceny badacza dokonanej w oparciu o skalę przymiotnikową w odniesieniu do wskaźnika objawów odstawienia względem oceny wstępnej; oceny sprawności psychomotorycznej i poznawczej uczestników badania (za wyjątkiem testu *Circular Lights*),
- **nie wpływało istotnie statystycznie** ($p > 0,05$) na zmiany: rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi, tętna, temperatury ciała,

w II linii leczenia w analizowanym wskazaniu w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni [91]-[92].

Połączenie buprenorfiny z naloksonem (przyjmowane w dobowej dawce podzielonej na 2 części) okazało się względem metadonu:

- **istotnie statystycznie bardziej skuteczne** ($p < 0,05$) w zakresie: wzrostu oceny badacza dokonanej w oparciu o wskaźnik objawów odstawienia względem oceny wstępnej,
- **istotnie statystycznie mniej skuteczne** ($p < 0,05$) w zakresie: wzrostu oceny uczestników badania dokonanej w oparciu o skalę VAS w odniesieniu do skutków działania narkotyków względem oceny wstępnej,
- **porównywalnie skuteczne** ($p > 0,05$) w zakresie: oceny uczestników badania dokonanej w oparciu o skalę VAS w

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie, w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny i metadonu. Przegląd systematyczny badań.



odniesieniu do oceny odurzenia, negatywnych i pozytywnych skutków stosowania narkotyków, zadowolenia z leczenia i niedyspozycji oraz w oparciu o skalę przymiotnikową w odniesieniu do oceny objawów odstawienia i agonisty względem oceny wstępnej; oceny badaczy dokonanej w oparciu o skalę przymiotnikową w odniesieniu do oceny odstawienia i agonisty względem oceny wstępnej; oceny sprawności psychomotorycznej i poznawczej uczestników badania,

- **nie wpływało istotnie statystycznie** ($p > 0,05$) na zmiany: skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi, tętna, temperatury ciała, średnicy źrenicy i nasycenia krwi tlenem,

w II linii leczenia w analizowanym wskazaniu w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni (w publikacji nie wyszczególniono głównych punktów końcowych) [91]-[92].

Podsumowując, połączenie buprenorfiny z naloksonem jest podobnie skuteczne klinicznie oraz bezpieczne w porównaniu do metadonu w leczeniu uzależnienia od narkotyków opioidowych (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie substytucyjne (populacja ogólna) w I i w II linii leczenia.

Buprenorfina vs metadon – porównanie bezpośrednie

W trakcie przeszukania medyczna baz danych w ramach porównania buprenorfiny z metadonem zidentyfikowano i włączono do analizy: 2 przeglądy systematyczne [239]-[240], [241] (referencja [242] dotyczy badania RCT zawartego w przeglądzie systematycznym [239]) oraz 21 badań nierandomizowanych z grupą kontrolną [243]-[271], w tym 1 badanie będące kontynuacją badania RCT [243], 3 badania nierandomizowane eksperymentalne [244]-[245], [246], [247]-[248], 5 badań obserwacyjnych prospektywnych [249], [250], [251], [252]-[257], [258] i 12 badań obserwacyjnych retrospektywnych [259], [260], [261], [262], [263], [264]-[266], [267], [268], [269], [270], [271], [282]. Dobowe dawki buprenorfiny i metadonu były zgodne z zaleceniami zawartymi w ChPL [472], [473] w badaniach [239], [241], [243], [246], [251], w badaniach dopuszczalny zakres dawki buprenorfiny wyniósł 32 mg/dobę [244]-[245], [250], [258], w badaniu [249] podano jedynie średnią dobową dawkę (brak zakresu dopuszczalnych dawek), w pozostałych badaniach nie podano informacji o stosowanych dawkach leków.

Porównanie buprenorfiny z metadonem (przeglądy systematyczne [239]-[240], [241]) wykazało:

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszą skuteczność kliniczną buprenorfiny względem metadonu** w zakresie mniejszego odsetka uczestników kontynuujących leczenie (retencja), zarówno przy zastosowaniu dawek leków dostosowanych do indywidualnych potrzeb uczestników badań (meta-analiza wyników 11 badań), jak i przy stosowaniu dawek ustalonych niskich lub umiarkowanych (buprenorfina w niskiej dawce 2-6 mg/dobę vs metadon w niskiej dawce <40 mg/dobę (meta-analiza wyników 3 badań); buprenorfina w niskiej dawce 2-6 mg/dobę vs metadon w umiarkowanej dawce 50-80 mg/dobę (meta-analiza wyników 3 badań)),
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszą skuteczność kliniczną buprenorfiny względem metadonu** w odniesieniu do redukcji stosowania opioidów (na podstawie wyników testów toksykologicznych moczu) przy porównaniu buprenorfiny w niskiej dawce 2-6 mg/dobę vs metadon w umiarkowanej dawce 50-80 mg/dobę (1 badanie),
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większą skuteczność kliniczną buprenorfiny względem metadonu** w odniesieniu do redukcji stosowania opioidów (na podstawie wyników testów toksykologicznych moczu) przy porównaniu buprenorfiny w umiarkowanej dawce 7-15 mg/dobę vs metadon w niskiej dawce 20-35 mg/dobę (meta-analiza wyników 3 badań),
- **porównywalną skuteczność ($p > 0,05$) buprenorfiny i metadonu** w odniesieniu do odsetka uczestników kontynuujących leczenie (retencja) przy zastosowaniu dawek ustalonych umiarkowanych lub wysokich (buprenorfina w umiarkowanej dawce 7-15 mg/dobę vs metadon w umiarkowanej dawce 40-85 mg/dobę, meta-analiza wyników 7 badań; buprenorfina w wysokiej dawce ≥ 16 mg/dobę vs metadon w wysokiej dawce >85 mg/dobę, 1 badanie),
- **porównywalną skuteczność ($p > 0,05$) buprenorfiny i metadonu** w odniesieniu do odsetka uczestników stosujących opioidy (na podstawie wyników testów toksykologicznych moczu) przy zastosowaniu dawek leków dostosowanych do indywidualnych potrzeb uczestników badań (meta-analiza wyników 4 badań), jak i przy stosowaniu dawek ustalonych

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie, w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny i metadonu. Przegląd systematyczny badań.



niskich lub umiarkowanych (buprenorfina w niskiej dawce 2-6 mg/dobę vs metadon w niskiej dawce <40 mg/dobę, 1 badanie; buprenorfina w umiarkowanej dawce 7-15 mg/dobę vs metadon w umiarkowanej dawce 40-85 mg/dobę, meta-analiza wyników 4 badań),

- **porównywalną skuteczność ($p > 0,05$) buprenorfiny i metadonu** w odniesieniu do odsetka uczestników stosujących substancje uzależniające (kokainę, benzodiazepiny) i popadających w konflikt z prawem.

Wyniki badań bez randomizacji, w których porównywano **buprenorfinę z metadonem** wykazały:

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszą skuteczność kliniczną buprenorfiny względem metadonu** w zakresie mniejszego odsetka uczestników kontynuujących leczenie (retencja) przy zastosowaniu dawek leków dostosowanych do indywidualnych potrzeb uczestników badań (meta-analiza wyników 3 badań eksperymentalnych non-RCT [244], [246], [247] i w retrospektywnym badaniu obserwacyjnym [266]) oraz krótszego czasu kontynuowania leczenia (meta-analiza wyników 2 badań retrospektywnych [231], [271]),
- **porównywalną skuteczność ($p > 0,05$) buprenorfiny i metadonu** w odniesieniu do odsetka uczestników kontynuujących leczenie (retencja) przy zastosowaniu dawek leków dostosowanych do indywidualnych potrzeb uczestników badań (meta-analiza wyników 3 prospektywnych badań obserwacyjnych [249], [250], [251]) oraz odsetka uczestników stosujących substancje uzależniające (meta-analiza wyników 2 badań eksperymentalnych non-RCT [246], [247]),
- **podobny ($p > 0,05$) odsetek zgonów** między porównywanymi grupami (prospektywne badanie obserwacyjne [255], [256], meta-analiza wyników 4 retrospektywnych badań obserwacyjnych [261], [262], [263], [269]), aczkolwiek badania [262], [263] wykazały **istotną statystycznie różnicę ($p < 0,05$) na korzyść buprenorfiny** (mniejsze ryzyko zgonu) i **współczynnika umieralności** (retrospektywne badania obserwacyjne [264]-[265], [268], [269]), jedynie w badaniu [261] wykazano **istotną statystycznie różnicę ($p < 0,05$) na korzyść buprenorfiny** (niższy współczynnik umieralności; w badaniu uwzględniono jedynie zgony spowodowane przedawkowaniem).

Produkt łączony: buprenorfina/nalokson stosowany w różnych schematach terapeutycznych (populacja ogólna oraz populacja osób zakażonych wirusem HIV)

Przeprowadzone wyszukiwanie w medycznych bazach danych umożliwiło odnalezienie 19 badań klinicznych, w których stosowano połączenie buprenorfiny z naloksonem w analizowanym wskazaniu w różnych schematach terapeutycznych: w populacji ogólnej - 17 randomizowanych badań klinicznych [19]-[30], [31]-[32], [33]-[40], [41]-[49], [50]-[51], [52]-[54], [55]-[57], [58], [59]-[60], [61]-[66], [67]-[68], [69]-[71], [72]-[74], [75]-[76], [77]-[78], [79], [80]-[81] oraz 2 nierandomizowane badanie kliniczne [89], [90] i w populacji osób zakażonych wirusem HIV - 3 randomizowane badania kliniczne [82]-[83], [84], [85]-[86] w I linii leczenia uzależnienia od narkotyków opioidowych (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie substytucyjne. *Dobowe dawki połączenia buprenorfiny z naloksonem stosowane w badaniach [31]-[32], [33]-[40], [41]-[49], [52]-[54], [55]-[57], [61]-[66], [67]-[68], [69]-[71], [72]-[74], [75]-[76], [77]-[78], [79], [80]-[81], [85]-[86], były zgodne z zaleceniami dotyczącymi dopuszczalnych, dobowych dawek leku, zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Suboxone® (maksymalna dobową dawką 24 mg) [194]; w badaniach [50]-[51] i [59]-[60] średnie dobowe dawki produktu łączonego również były zgodne z zaleceniami ChPL Suboxone® [194], jednak nie podano informacji o maksymalnej wysokości stosowanych dawek leku; w badaniach [19]-[30], [58], [90] zezwalano na stosowanie wyższych dawek buprenorfiny podawanej w produkcie łączonym wynoszących maksymalnie 32 mg/dobę.*

Porównanie efektywności klinicznej leczenia uzależnienia od opioidów za pomocą połączenia buprenorfiny z naloksonem w ramach standardowego leczenia uzależnienia od opioidów uzupełnionego udziałem w sesjach poradnictwa z zakresu leczenia uzależnienia, w porównaniu do zastosowania jedynie standardowego leczenia uzależnienia od opioidów wykazało, że **uczestnicy badania [19]-[30] z pierwszej grupy uzyskali istotnie statystycznie lepsze ($p < 0,05$) wyniki w odniesieniu do 1 punktu końcowego (odsetka uczestników, który pozostał w całkowitej abstynencji od opioidów przez okres ostatnich 4 tygodni leczenia w II fazie badania) oraz istotnie statystycznie ($p < 0,05$) rzadziej zgłaszali**

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie, w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny i metadonu. Przegląd systematyczny badań.



zaparcia, ale częściej zgłaszali bóle głowy. W przypadku pozostałych analizowanych w badaniu [19]-[30] punktów końcowych nie wykazano istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pomiędzy grupami.

W badaniu [59]-[60] porównywano 3 grupy stosujące różne schematy terapeutyczne: grupe I leczono połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach standardowego leczenia uzależnienia od opioidów, grupe II leczono połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach standardowego leczenia uzależnienia od opioidów uzupełnionego sesjami terapii behawioralnej prowadzonej za pomocą interaktywnego programu komputerowego oraz grupe III leczono połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach standardowego leczenia uzależnienia od opioidów uzupełnionego sesjami terapii behawioralnej prowadzonej przy udziale terapeuty. W ramach porównań **wykazano istotnie statystycznie ($p < 0,05$) krótszy czas trwania: abstynencji w grupie I w porównaniu do grupy II i grupy III, sesji terapeutycznych w grupie II w porównaniu do grupy I i grupy III oraz istotnie statystycznie ($p < 0,05$) dłuższy czas trwania sesji terapeutycznych w grupie III w porównaniu do grupy I i grupy II.** W pozostałych ocenianych w badaniu [59]-[60] punktach końcowych nie wykazano istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) między grupami. W badaniu nie analizowano profilu bezpieczeństwa.

Porównanie skuteczności klinicznej leczenia uzależnienia od opioidów za pomocą połączenia buprenorfiny z naloksonem w ramach standardowego leczenia uzależnienia od opioidów uzupełnionego udziałem w sesjach terapii behawioralno-poznawczej, w porównaniu do jedynie standardowego leczenia uzależnienia od opioidów w badaniu [75]-[76] wykazało brak istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie analizowanych punktów końcowych, z wyjątkiem **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszej liczby wizyt kontrolnych odbytych w ośrodku przez uczestników z grupy I w porównaniu do grupy II.** W badaniu nie analizowano profilu bezpieczeństwa.

Bezpośrednia indukcja połączenia buprenorfiny z naloksonem w leczeniu uzależnienia od opioidów, w porównaniu do pośredniej indukcji za pomocą buprenorfiny (a dopiero potem stosowanie połączenia buprenorfiny z naloksonem) **okazała się istotnie statystycznie skuteczniejsza ($p < 0,05$) w odniesieniu do 1 punktu końcowego (redukcji w średniej ocenie w skali ASI-Lite dotyczącej zadowolenia z zatrudnienia w 28. dniu trwania badania);** w przypadku pozostałych analizowanych w badaniu punktów końcowych nie wykazano istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pomiędzy grupami. Analiza profilu bezpieczeństwa również nie wykazała istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) między porównywanymi grupami [31]-[32].

W ramach badania [41]-[49] wykazano **większą skuteczność kliniczną 12-tygodniowego leczenia w porównaniu do 2-tygodniowej detoksyfikacji z zastosowaniem połączenia buprenorfiny z naloksonem** w leczeniu uzależnienia od opioidów u młodych osób w wieku 15-21 lat. Porównanie wykazało, że **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większy odsetek uczestników leczonych przez okres 12 tygodni:** ukończył zaplanowane leczenie, kontynuował udział w leczeniu w 4., 8. i 12. tygodniu trwania badania, uczestniczył w sesjach poradnictwa z zakresu leczenia uzależnienia w ciągu 12 tygodni trwania badania, ale również otrzymywał największe dawki leku (17-24 mg/dobę) i uczestnicy z tej grupy dostarczyli istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszy odsetek próbek moczu do testów toksykologicznych; ponadto, istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszy odsetek pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność opiatów w 4. oraz w 8. tygodniu trwania badania stwierdzono w tej grupie, odsetek uczestników z tej grupy brał udział w dodatkowym leczeniu uzależnienia na zakończenie trwania badania (12. tydzień), odsetek zgłoszeń przyjmowania narkotyków przez uczestników z tej grupy stwierdzono w odniesieniu do: opioidów i marihuany w 12. tygodniu, kokainy w 12. tygodniu i 12. miesiącu, dożylnego stosowania narkotyków w 12. tygodniu trwania badania. Analiza profilu bezpieczeństwa nie wykazała istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) między grupami [41]-[49].

Porównanie efektywności klinicznej leczenia przewlekłego bólu ze współistniejącym uzależnieniem od opioidów za pomocą połączenia buprenorfiny z naloksonem w stałej dawce w ramach leczenia podtrzymującego w porównaniu do stopniowo zmniejszanej dawki w ramach detoksyfikacji wykazało, że **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszy odsetek uczestników**

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie, w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny i metadonu. Przegląd systematyczny badań.



przerwał leczenie ogółem oraz z powodu braku skuteczności oraz wiekszy odsetek uczestników ukończył udział w badaniu w grupie leczonej stałą dawką. Nie stwierdzono innych istotnych statystycznie różnic ($p>0,05$) między grupami, także w zakresie profilu bezpieczeństwa [69]-[71].

W ramach badania [50]-[51] nie wykazano istotnych statystycznie różnic ($p>0,05$) w zakresie efektywności klinicznej między grupą leczoną połączeniem buprenorfiny z naloksonem pod nadzorem w porównaniu do grupy otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem bez nadzoru w domu, w leczeniu uzależnienia od heroiny. Brak istotnych statystycznie różnic ($p>0,05$) pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie skuteczności klinicznej uzyskano także w badaniu [58], w którym również porównywano grupę leczoną połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ośrodku podstawowej opieki zdrowotnej pod nadzorem względem grupy leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w domu bez nadzoru, w leczeniu uzależnienia od opioidów. W badaniu [58] nie oceniano profilu bezpieczeństwa.

W badaniu [33]-[40] porównywano 3 schematy leczenia za pomocą połączenia buprenorfiny z naloksonem: w grupie I zastosowano standardowe leczenie uzależnienia a leki rozdawano 1 raz na tydzień, w grupie II zastosowano standardowe leczenie uzależnienia a leki rozdawano 3 razy na tydzień, w grupie III zastosowano standardowe leczenie uzależnienia uzupełnione sesjami poradnictwa w zakresie leczenia uzależnienia a leki rozdawano 3 razy na tydzień. Wyniki przeprowadzonych porównań wykazały brak istotnych statystycznie różnic ($p>0,05$) między 3 ocenianymi grupami, z wyjątkiem istotnie statystycznie ($p<0,05$) większego zadowolenia z leczenia uczestników z grupy I w porównaniu do uczestników z grupy II. W badaniu [33]-[40] nie oceniano profilu bezpieczeństwa.

W badaniu [52]-[54], w którym porównywano 3 grupy stosujące różne schematy terapeutyczne: grupe I leczono połączeniem buprenorfiny z naloksonem w dawce 8 mg/dobę/ 2 mg/dobę codziennie w ośrodku, grupe II leczono połączeniem buprenorfiny w połączeniu z naloksonem w dawce 16 mg/dobę/ 4 mg/dobę (poniedziałki i środy) lub 24 mg/dobę/ 6 mg/dobę (piątki) w ośrodku co drugi/trzeci dzień, grupe III leczono połączeniem buprenorfiny z naloksonem w dawce 8 mg/dobę/ 2 mg/dobę w ośrodku co drugi/trzeci dzień, a w pozostałe dni w domu w ramach leczenia uzależnienia od opioidów. W badaniu **wykazano istotnie statystycznie ($p<0,05$) większy odsetek pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność: kokainy w grupie I w porównaniu do grupy III, kanabinoidów w grupie II w porównaniu do grupy III, benzodiazepin w grupie I w porównaniu do grupy II oraz w grupie II w porównaniu do grupy III.** W pozostałych ocenianych w badaniu [52]-[54] punktach końcowych nie wykazano istotnych statystycznie różnic ($p>0,05$) między grupami. W badaniu nie oceniano profilu bezpieczeństwa.

W ramach badania [67]-[68] porównywano 3 grupy leczone połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach terapii uzależnienia od opioidów w różnych ośrodkach: grupe I leczono w standardowym programie leczenia uzależnienia od narkotyków, grupe II leczono w programie zapobiegania nawrotowi do uzależnienia uwzględniającemu dodatkowe wsparcie psychoterapeutyczne, grupe III leczono w prywatnym, specjalistycznym ośrodku leczenia uzależnienia. Wyniki porównań wskazują, że **istotnie statystycznie ($p<0,05$) mniejszy odsetek uczestników kontynuował leczenie w 20. i w 24. tygodniu leczenia oraz krócej kontynuował leczenie w grupie I w porównaniu do grupy II, ponadto istotnie statystycznie ($p<0,05$) mniejszy odsetek uczestników z grupy I ukończył udział w badaniu w porównaniu do grupy II i III, a odbywane sesje terapeutyczne były najkrótsze w grupie I.** W przypadku pozostałych analizowanych w badaniu punktów końcowych nie wykazano istotnych statystycznie różnic ($p>0,05$) między grupami. W badaniu [67]-[68] nie analizowano profilu bezpieczeństwa.

W badaniu [77]-[78] porównanie skuteczności leczenia uzależnienia od opioidów połączeniem buprenorfiny z naloksonem stosowanym wraz ze standardowym poradnictwem w grupie I lub wraz z rozszerzonym poradnictwem w grupie II w zakresie redukcji ryzykownych zachowań seksualnych wykazało, że **uczestnicy w grupie I istotnie statystycznie ($p<0,05$) częściej w porównaniu do grupy II współżyli ze stałym partnerem i rzadziej współżyli z partnerem, który sam**

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie, w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny i metadonu. Przegląd systematyczny badań.



miął wielu partnerów, oraz współżyli będąc pod wpływem opioidów lub heroiny, w porównaniu do grupy II, potwierdzając skuteczność rozszerzonej wersji poradnictwa w zakresie redukcji ryzykownych zachowań. W badaniu [77]-[78] nie analizowano profilu bezpieczeństwa.

W badaniu [79] porównanie skuteczności leczenia uzależnienia od opioidów połączeniem buprenorfiny z naloksonem stosowanym wraz ze standardowym poradnictwem w grupie I lub wraz z rozszerzonym poradnictwem w grupie II wśród Afroamerykanów wykazało, że jedynie obciążenie (np. dojazdy do ośrodka, koszty) uczestników w **grupie I** było **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejsze** w porównaniu do **grupy II**. W przypadku pozostałych analizowanych w badaniu punktów końcowych nie wykazano istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) między grupami. W badaniu [79] nie analizowano profilu bezpieczeństwa.

W badaniu [55]-[57] również porównywano 3 grupy, w których stosowano różne schematy terapeutyczne: grupe I leczono połączeniem buprenorfiny z naloksonem w dawce 8 mg/ 24 godziny, grupe II leczono połączeniem buprenorfiny z naloksonem w dawce 8 mg/ 48 godzin, grupe III leczono połączeniem buprenorfiny z naloksonem w dawce 16 mg/ 48 godzin, w ramach leczenia uzależnienia od opioidów. Wyniki porównania wykazały różnicę w przypadku 1 punktu końcowego - **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większy odsetek pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność amfetaminy w trakcie leczenia stwierdzono w grupie II w porównaniu do grupy III**. W pozostałych analizowanych w badaniu punktach końcowych nie wykazano istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) między grupami. W badaniu [55]-[57] nie oceniano profilu bezpieczeństwa.

Porównanie efektywności klinicznej leczenia uzależnienia od opioidów za pomocą połączenia buprenorfiny z naloksonem z krótkim okresem odstawiania leku (7 dni) w porównaniu z długim okresem odstawiania leku (28 dni) na podstawie wyników badania [61]-[66] wykazało, że w **grupie pierwszej** (krótki okres odstawiania leku) **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większy odsetek uczestników badania ukończył fazę zmniejszania dawki oraz miał negatywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność opiatów, stwierdzono istotnie statystycznie ($p < 0,05$) słabsze objawy odstawienia w 3. miesiącu obserwacji w skali COWS w ocenie badaczy oraz silniejsze objawy odstawienia w 1. miesiącu obserwacji w skali COWS w ocenie badaczy**; ponadto, stosowano istotnie statystycznie ($p < 0,05$) **wiecej dodatkowych leków, a uczestnicy byli istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniej zadowoleni z leczenia**. W przypadku pozostałych analizowanych punktów końcowych nie wykazano istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) między grupami. W badaniu nie analizowano profilu bezpieczeństwa [61]-[66].

Analiza profilu bezpieczeństwa leczenia uzależnienia od opioidów za pomocą połączenia buprenorfiny z naloksonem w ramach krótkotrwałego (18 dni lub na podstawie decyzji badacza) lub długotrwałego (52 tygodni) leczenia **wykazała istotny statystycznie ($p < 0,05$) spadek liczby płytek krwi względem wartości wstępnych przy naborze do badania oraz wzrost stężenia kreatyniny, aminotransferazy alaninowej i całkowitej bilirubiny względem wartości wstępnych przy naborze do badania**. Wyniki podano wspólnie dla obu grup, ponieważ są to wyniki wstępne, a badania jeszcze nie ukończono [72]-[74].

W ramach badania [82]-[83] oceniano skuteczność kliniczną leczenia uzależnienia od opioidów za pomocą połączenia buprenorfiny z naloksonem podawanego w ramach ośrodka podstawowej opieki zdrowotnej lub w ramach programu leczenia uzależnienia u osób zakażonych wirusem HIV. Wyniki wykazały, że **wśród uczestników leczonych w ośrodku podstawowej opieki zdrowotnej istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większy odsetek uczestników rozpoczął leczenie w ciągu pierwszych 2 tygodni trwania badania, brał udział w badaniu po przeprowadzeniu randomizacji, mniejszy odsetek uczestników miał pozytywny wynik testu toksykologicznego moczu na obecność opioidów**; ponadto, uczestnicy z tej grupy odbyli istotnie statystycznie ($p < 0,05$) **mniej wizyt w ośrodku w związku z leczeniem zakażenia wirusem HIV**. W przypadku pozostałych punktów końcowych nie wykazano istotnych statystycznie

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie, w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny i metadonu. Przegląd systematyczny badań.



różnic ($p > 0,05$) między grupami. W badaniu [82]-[83] nie analizowano profilu bezpieczeństwa.

Porównanie skuteczności klinicznej leczenia uzależnienia od opioidów za pomocą połączenia buprenorfiny z naloksonem w ramach zintensyfikowanego leczenia uzależnienia od opioidów uzupełnionego udziałem w sesjach poradnictwa w zakresie radzenia sobie z uzależnieniem, w porównaniu do jedynie standardowego leczenia uzależnienia od opioidów w badaniu [85]-[86] w populacji osób zakażonych wirusem HIV, wykazało brak istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie analizowanych punktów końcowych, z wyjątkiem **istotnej statystycznie ($p < 0,05$) redukcji częstości występowania ryzykownych zachowań seksualnych i związanych ze stosowaniem narkotyków**. W badaniu nie analizowano profilu bezpieczeństwa.

W badaniu [84] porównano grupe uczestników, którzy odbywali jedynie krótkie wizyty u lekarza z grupą uczestników, którzy odbywali wizyty u lekarza oraz dodatkowe sesje poradnictwa z zakresu stosowania leków i przestrzegania zaleceń leczenia prowadzonych przez pielęgniarkę, w ramach leczenia uzależnienia od opioidów u osób zakażonych wirusem HIV, za pomocą połączenia buprenorfiny z naloksonem w ośrodku podstawowej opieki zdrowotnej. Większość wyników podano dla obu grup wspólnie, wykazały one **istotny statystycznie ($p < 0,05$) wzrost średniego stężenia RNA wirusa HIV-1 w trakcie badania oraz średniej wartości oceny stosowania się do leczenia za pomocą połączenia buprenorfiny z naloksonem w trakcie badania**. W badaniu [84] nie analizowano profilu bezpieczeństwa.

Porównanie skuteczności klinicznej leczenia uzależnienia od opioidów za pomocą połączenia buprenorfiny z naloksonem wydawanego i przyjmowanego pod nadzorem 3 razy w tygodniu w ośrodku uzupełnionego udziałem w sesjach terapii behawioralno-poznawczej w porównaniu do standardowego leczenia uzależnienia od opioidów za pomocą połączenia buprenorfiny z naloksonem wydawanego 1 raz w tygodniu w ośrodku i przyjmowanego w domu w badaniu [90], wykazało brak istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie analizowanych punktów końcowych, z wyjątkiem **istotnej statystycznie ($p < 0,05$) redukcji odsetka negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność substancji uzależniających ogółem oraz większej liczby dni stosowania opioidów lub kokainy w 1., 2. i 3. miesiącu leczenia lub alkoholu w 1. miesiącu leczenia**. W badaniu [90] nie analizowano profilu bezpieczeństwa.

Połączenie buprenorfiny z naloksonem stosowane w dobowych dawkach: 8 mg/ 2 mg lub 16 mg/ 4 mg lub 32 mg/ 8 mg nie wpływało istotnie statystycznie ($p > 0,05$) na sprawność psychomotoryczną i poznawczą uczestników badania, z wyjątkiem porównania połączenia buprenorfiny z naloksonem w dobowej dawce 32 mg/ 8 mg z dawką 8 mg/ 2 mg z dawką 16 mg/ 4 mg, która istotnie statystycznie ($p < 0,05$) pogarszała wyniki uczestników badania w teście pamięci rozpoznawczej. W badaniu [89] nie analizowano profilu bezpieczeństwa.

Badania o niższej wiarygodności

Badania o niższej wiarygodności [94]-[162] potwierdzają skuteczność kliniczną oraz dobry profil bezpieczeństwa połączenia buprenorfiny z naloksonem stosowanego w różnych schematach terapeutycznych w I linii leczenia [101], [104], [107], [109], [110], [111], [114], [142], [143], [112]-[113], [115], [144]-[145], [146], w I/II linii leczenia [130]-[131] oraz w II linii leczenia [132], [133]-[135], [136], [137], [138], [139], [140], [141], [148] w populacji ogólnej, jak i w I linii leczenia w populacji osób zakażonych wirusem HIV [116], [117]-[128] w leczeniu uzależnienia od narkotyków opioidowych (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie substytucyjne. Ponadto, badania o niższej wiarygodności potwierdzają porównywalną efektywność kliniczną produktu łączonego: buprenorfina/nalokson względem metadonu w I linii leczenia [94], [100], [107], [147] oraz w II linii leczenia [103] w populacji ogólnej w analizowanym wskazaniu i pokazują, że jest on rzadziej stosowany dożylnie (niezgodnie z zaleceniami leczenia) w porównaniu do buprenorfiny i metadonu [105], [106]. Opisy przypadków [149], [150], [151], [153], [155], [156] również wskazują na skuteczność kliniczną połączenia buprenorfiny z naloksonem w analizowanym wskazaniu oraz jego dobrą

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie, w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny i metadonu. Przegląd systematyczny badań.



tolerancję i bezpieczeństwo stosowania zgodnie ze wskazaniami terapeutycznymi i zaleceniami lekarskimi oraz na jego skuteczność w przypadku odwracania skutków przedawkowania [155], [160].

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa

Publikacje uwzględnione w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa [194]-[208] potwierdzają dobry profil bezpieczeństwa oraz dobrą tolerancję połączenia buprenorfiny z naloksonem przez pacjentów w analizowanym wskazaniu oraz bezpieczeństwo stosowania tego połączenia w ramach praktyki klinicznej [199] i w populacji osób zakażonych wirusem HIV nie wchodząc w interakcje z lekami przeciwwirusowymi [201], [202]-[203], [204]-[205], [206]-[207], [208]. Zalecane jest jednak zachowanie ostrożności w stosowaniu produktu łączonego buprenorfina/nalokson, ponieważ jak każdy lek może wywoływać działania niepożądane zwłaszcza, gdy jest stosowany niezgodnie z zaleceniami [194]-[201].

Opracowania (badania) wtórne

Wnioski Autorów opracowań (badań) wtórnych [209]-[238] są zgodne z wnioskami wyciągniętymi w ramach niniejszego opracowania w zakresie efektywności klinicznej połączenia buprenorfiny z naloksonem stosowanego w analizowanym wskazaniu oraz jego porównywalnej efektywności klinicznej względem metadonu i buprenorfiny, będących obecnie podstawowymi lekami stosowanymi w terapii substytucyjnej leczenia uzależnienia od opioidów. W niniejszej analizie uwzględniono wszystkie badania kliniczne dotyczące zastosowania produktu łączonego buprenorfina/nalokson w analizowanym wskazaniu, które zostały zawarte w uwzględnionych opracowaniach (badaniach) wtórnych, i które spełniały kryteria włączenia w ramach niniejszego opracowania.

Wnioski z przeprowadzonej analizy klinicznej

Połączenie buprenorfiny z naloksonem jest istotnie statystycznie i klinicznie bardziej skuteczne od placebo i podobnie bezpieczne oraz jest porównywalnie efektywne klinicznie względem buprenorfiny i metadonu w leczeniu uzależnienia od narkotyków opioidowych (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie substytucyjne, w I i II linii leczenia. Ponadto, produkt łączony buprenorfina/nalokson stosowany w analizowanym wskazaniu w różnych schematach terapeutycznych jest skuteczny klinicznie oraz bezpieczny w populacji ogólnej (w tym również w populacji osób młodych w wieku 15-21 lat) oraz w populacji osób zakażonych wirusem HIV. Leczenie uzależnienia od opioidów za pomocą połączenia buprenorfiny z naloksonem wspomagane dodatkową terapią psychospołeczną jest skuteczniejsze od samego leczenia farmakologicznego; podobnie, skuteczniejsze jest zastosowanie dłuższego leczenia w ramach terapii podtrzymującej niż krótkotrwała detoksyfikacja; brak jest również przeciwwskazań do bezpośredniej indukcji leku. Wyniki badań klinicznych wskazują również, że oceniana technologia lekowa stosowana w ramach ośrodków podstawowej opieki zdrowotnej i w warunkach domowych jest skuteczna klinicznie oraz bezpieczna dla osób ją przyjmujących, jak również dodatkowo jest dla nich wygodniejsza. Dodatkowe porównanie wykazało, że ryzyko zgonu wśród osób uzależnionych od narkotyków opioidowych leczonych buprenorfiną jest mniejsze w porównaniu do osób leczonych metadonem, co prawdopodobnie wiąże się z faktem, że buprenorfina jest częściowym agonistą receptorów opioidowych, a metadon jest pełnym agonistą receptorów opioidowych i dlatego wykazuje większy potencjał uzależniający do buprenorfiny. Produkt leczniczy Suboxone® może zwiększyć wykazaną powyżej różnicę ze względu na połączenie buprenorfiny z naloksonem, którego dodanie ma na celu zniechęcenie do niewłaściwego (dożylnego) stosowania i nadużywania buprenorfiny.

Warto również zwrócić uwagę, że celem leczenia osoby uzależnionej od narkotyków/ leków opioidowych jest wyleczenie uzależnienia, z jak najmniejszymi objawami odstawienia, które zniechęcałyby do przerywania terapii i powrotu do zagrażającemu zdrowiu, a nawet życiu nałogu, ponieważ dożylnie stosowanie narkotyków, z wykorzystaniem używanych igieł lub strzykawek, wiąże się z zagrożeniem zakażenia np. wirusem HIV lub wirusem zapalenia wątroby; stosowanie narkotyków prowadzi również do innych ryzykownych zachowań seksualnych (np. przypadkowe kontakty seksualne, z wieloma partnerami, bez zabezpieczenia) lub związanych z przyjmowaniem narkotyków (ryzyko przedawkowania) czy problemów z prawem [7]-[8], [15]-[16], [41]-[49], [77]-[78], [79], [95]-[96], [117]-[128], [228], [446], [448]. Zatem,

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie, w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny i metadonu. Przegląd systematyczny badań.



wdrożenie odpowiedniego leczenia substytucyjnego może być nie tylko skuteczne w odniesieniu do jednostki, ale także może przynieść wymierne korzyści dla całego społeczeństwa.

Ponadto, efektywność leczenia substytucyjnego jest jedną z najlepiej udokumentowanych terapii. W przypadku analizowanego produktu leczniczego potwierdza to przeprowadzone przeszukanie medycznych baz danych. **Produkt leczniczy Suboxone® charakteryzuje się bardzo dużym potencjałem badań klinicznych** zarówno badań randomizowanych (RCT), jak i nierandomizowanych (non-RCT), które pozwalają na szeroką ocenę efektywności klinicznej i praktycznej analizowanego produktu.

Obecnie, podstawowymi lekami stosowanymi w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów są metadon i buprenorfina (w Polsce metadon jest podstawowym środkiem substytucyjnym [462]) [215]. Oba leki bywają jednak stosowane niezgodnie z zaleceniami leczenia, co może prowadzić nawet do przedawkowania. Konieczne staje się zatem wprowadzenie nowych leków umożliwiających skuteczne leczenie uzależnienia, z jak najmniejszymi objawami odstawienia zniechęcającymi do terapii oraz z uwzględnieniem bezpieczeństwa i wygody osób uzależnionych, które mogłyby prowadzić terapię częściowo w warunkach domowych pod kontrolą lekarza z ośrodka podstawowej opieki zdrowotnej. Warto również podkreślić, że **kluczem do kontynuacji leczenia uzależnienia przez pacjentów jest minimalizacja niepożądanych efektów stosowanej terapii.** Występowanie niektórych działań niepożądanych oprócz pogorszenia postrzegania zaleceń terapeutycznych czy przerwania terapii może również stanowić poważne ryzyko dla pacjenta [482], [483], [484]. **Potencjalnym lekiem, który przynosi wymierne korzyści z zakresu m.in.: poprawy jakości życia pacjenta, zmniejszenia ryzyka interakcji między lekami stosowanymi w związku z występowaniem chorób współistniejących, mniejszego ryzyka nielegalnego stosowania, mniejszego działania euforyzującego, wystąpienia mniej nasilonego zespołu odstawiennego, mniejszego ryzyka wystąpienia depresji, przedawkowania, sedacji, zaburzeń funkcji poznawczych, zaburzeń rytmu serca może być produkt łączony: buprenorfina/nalokson (produkt leczniczy Suboxone®).**

Ze względu na potwierdzoną skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo stosowania **połączenie buprenorfiny z naloksonem jest rekomendowane do stosowania w wielu krajach np.: Australii, Kanadzie, Stanach Zjednoczonych, Danii, Norwegii oraz w Polsce, jak również przez międzynarodowe wytyczne, w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów** [440], [454]-[461], [475], [492]-[493]. Ponadto, **światowe agencje oceny technologii medycznych**, które oceniały zasadność finansowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) ze środków publicznych, **wydały pozytywne opinie dotyczące jego finansowania w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów:** kanadyjska CADTH [477], walijska AWMSG [478], szkocka SMC [479] oraz francuska HAS [480], zwłaszcza u osób, u których podawanie metadonu jest przeciwwskazane [214], [216], [234].

Istotne wydaje się również podkreślenie podstawowej przewagi połączenia buprenorfiny z naloksonem nad jej aktywnymi komparatorami: metadonem i buprenorfiną. Jak wspomniano powyżej, **produkt łączony buprenorfina/nalokson wykazuje słabsze właściwości uzależniające** w porównaniu do metadonu [194], [198], [216], [220], a **jego stosowanie wiąże się z mniejszym ryzykiem przedawkowania oraz z wystąpieniem słabszych objawów odstawienia** [198], [211], [213], [222], [233]. **Działanie połączenia buprenorfiny z naloksonem jest długotrwałe**, a **dodanie naloksonu zapobiega wykorzystaniu leku w sposób niezgodny ze wskazaniem**, ponieważ wywołuje on objawy odstawienia opiatów po zastosowaniu pozajelitowym przez osoby uzależnione [194], [198], [199], [222]. Z tego względu stosowanie połączenia buprenorfiny z naloksonem w ramach podstawowej opieki zdrowotnej jest bezpieczne i skuteczne [211]. **Produkt łączony buprenorfina/nalokson jest również wygodniejszy i łatwiejszy w stosowaniu dla osób uzależnionych i lekarzy**, ponieważ można go przyjmować w domu [213], [216], [219], [220], [222]. Należy również podkreślić, że **u niektórych osób podawanie metadonu jest przeciwwskazane** np. u ciężarnych kobiet, osób z poważnymi schorzeniami współistniejącymi, z wydłużonym odstępem QT w badaniu EKG, z nadwrażliwością na metadon, z

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie, w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny i metadonu. Przegląd systematyczny badań.



ciężką niewydolnością oddechową lub z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby oraz z ostrym zatruciem alkoholowym lub z *delirium tremens* [194], [195], [214], [216], [234], **dla nich połączenie buprenorfiny z naloksonem będzie efektywną klinicznie opcją terapeutyczną**. Ponadto, **leczenie uzależnienia oparte na podaniu produktu łączonego buprenorfina/nalokson stwarza również możliwość skutecznej terapii odwykowej osobom, które nie zakwalifikowały się do programu leczenia metadonem oraz ułatwia dostęp do leczenia osobom, którzy niedawno zaczęli nadużywać opioidów** [142]. **Leczenie połączeniem buprenorfiny z naloksonem wpływa również na poprawę funkcjonowania uczestników w sferze psychologicznej i społecznej** [139], [140] **oraz zwiększa zadowolenie z terapii w porównaniu do uprzednio stosowanej terapii buprenorfiną lub metadonem** [139], [140], [147].

Ponadto, wyniki, zwłaszcza badań porównujących produkt łączony buprenorfina/nalokson z wybranymi komparatorami, oparto o badania przeprowadzone w warunkach eksperymentalnych często nieodzwierciedlających warunków praktyki klinicznej, ze względu na stosowanie ustalonych dawek leków, a nie dawek dostosowanych do potrzeb osób leczonych, krótki okres obserwacji, leczenie w specjalistycznych ośrodkach, a uczestnicy często byli wyselekcjonowani pod względem pewnych cech np. dobrego stanu zdrowia fizycznego i psychicznego [233]. Zatem, **wyniki badań klinicznych należy z ostrożnością rozciągać na populację osób uzależnionych, tym bardziej, że w praktyce koniecznej możliwe i wskazane jest zindywidualizowanie terapii, co może jeszcze bardziej poprawić efektywność leczenia produktem leczniczym Suboxone.®**

Biorąc pod uwagę populację chorych o dużych potrzebach zdrowotnych, jak również dodatkowe koszty związane z brakiem leczenia uzależnień od narkotyków opioidowych (wydatki publiczne bezpośrednio oraz pośrednio przypisane narkomanii) wydaje się uzasadnione zwiększenie dostępności pacjentów do ocenianej farmakoterapii.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączy: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie, w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny i metadonu. Przegląd systematyczny badań.



1. Cel przeprowadzenia analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączy: buprenorfina/nalokson), stosowanego w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych, u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie.

2. Metody przeprowadzenia analizy klinicznej

2.1. Sposób przeprowadzenia analizy klinicznej

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz w oparciu o „Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych”, opublikowane na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) w kwietniu 2009 roku [432], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* - „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 5.1.0*” z marca 2011 roku [433] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku [434].

Schemat przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego polega na:

- zdefiniowaniu elementów pytania klinicznego, zgodnie ze schematem PICO, odnoszącym się do populacji pacjentów (P), zastosowanej technologii wnioskowanej (I), komparatorów/ technologii opcjonalnych (C), poszukiwanych punktów końcowych - wyników (O),
- opracowaniu strategii wyszukiwania doniesień naukowych (korygowaną metodą iteracyjną) w bazach informacji medycznych odnośnie: opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych, badań o niższej wiarygodności, z uwzględnieniem słów kluczowych według schematu PICOS (populacja (P), technologia wnioskowana (I), komparatory/ technologie opcjonalne (C), wyniki (O), badania (S)),
- przeszukaniu najważniejszych baz danych medycznych oraz światowych rejestrów badań klinicznych w poszukiwaniu opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych oraz badań o niższej wiarygodności (dokonane niezależnie, przez co najmniej dwie osoby),
- przeprowadzeniu selekcji odnalezionych doniesień, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, eliminacji powtórzeń, wstępnej selekcji publikacji na podstawie abstraktów oraz selekcji publikacji z wykorzystaniem pełnych tekstów (dokonane niezależnie, przez co najmniej dwie osoby),
- ocenie wiarygodności badań włączonych do analizy (dokonane niezależnie, przez co najmniej dwie osoby),
- ekstrakcji danych zawartych w doniesieniach naukowych,
- analizie i interpretacji wyników badań włączonych do analizy,
- interpretacji wyników uzyskanych poprzez analizę porównawczą,
- dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa w oparciu o wyniki inne niż pochodzące z badań prowadzonych w warunkach klinicznych,
- przedstawieniu wyników z gradacją dowodów w skali GRADE,
- przedstawieniu dyskusji wraz z ograniczeniami wynikającymi z przeprowadzenia analizy,

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie, w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny i metadonu. Przegląd systematyczny badań.



- opracowaniu wniosków końcowych i streszczenia analizy (kluczowych informacji z analizy klinicznej oraz streszczenia).

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

2.2. Metody wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych [432], w pierwszej kolejności zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne, tj. niezależne przeglądy systematyczne oraz opracowania HTA dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego.

Strategię wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie (S.Ł., N.W., aktualizacja P.M., M.D.). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Headings*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych (raportów HTA, meta-analiz, przeglądów systematycznych oraz analiz zbiorczych), dotyczących efektywności klinicznej ocenianych w opracowaniu schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych oraz baz danych organizacji zajmujących się oceną technologii medycznych (poniżej przedstawiono najważniejsze bazy danych, w których przeprowadzono wyszukiwanie):

- *Medline* - dostęp przez *PubMed*,
- *Embase*®,
- *Cochrane Database of Systematic Reviews* (CDSR),
- *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD),
- *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE),
- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA),
- *European Medicines Agency* (EMA),
- *Health Canada*.

Hasła, kwerendy, strategię wyszukiwania oraz wyniki zaprezentowano w Aneksie do niniejszego opracowania. W momencie odnalezienia wiarygodnych opracowań (badań) wtórnych, w których uwzględniono poszukiwaną populację, interwencję (technologię) wnioskowaną oraz punkty końcowe, brano pod uwagę pierwotne badania kliniczne włączone do tych opracowań (badań). Wyszukiwanie

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie, w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny i metadonu. Przegląd systematyczny badań.



opracowań (badań) wtórnych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane*, *Embase* w dniach 18 kwietnia – 16 sierpnia 2014 roku (data ostatniego wyszukania: 16.08.2014), aktualizacja 04.05.2015 rok. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę publikowania).

Wnioski płynące z odnalezionych opracowań (badań) wtórnych przedstawiono w rozdziale poświęconym opracowaniom (badaniom) wtórnym oraz w Dyskusji. Opracowania (badania) wtórne w postaci przeglądów systematycznych, meta-analiz, raportów HTA oraz analiz zbiorczych, przedstawiono w formie tabel, natomiast pozostałe opracowania i publikacje przeglądowe dotyczące rozpatrywanej interwencji (technologii) wnioskowanej wykluczono z analizy.

2.3. Metody wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

W pierwszej kolejności do analizy włączano pierwotne badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych, wiarygodnych opracowaniach (badaniach) wtórnych.

Następnie, punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano dodatkowo pierwotne badania kliniczne, nieujęte w opracowaniach (badaniach) wtórnych, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności.

W celu odnalezienia wszystkich pierwotnych badań klinicznych, dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego, skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano zarówno badań opublikowanych, jak i badań nieopublikowanych, a także badań będących w toku. Przeszukiwanie medycznych baz danych objęło badania dotyczące efektywności eksperymentalnej oraz efektywności praktycznej.

Strategię wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie (S.Ł., N.W., aktualizacja P.M., M.D.). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Heading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia najbardziej wiarygodnych doniesień naukowych, dotyczących efektywności klinicznej ocenianych schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych:

- *Medline* – dostęp przez *PubMed*,
- *Embase*®,
- *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL),

oraz medycznych serwisów internetowych (w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych).

Sprawdzono również doniesienia w źródłach innych niż bazy informacji medycznej – rejestry badań klinicznych (lista w Aneksie do niniejszego opracowania), a także przeszukano piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych pierwotnych doniesieniach naukowych w celu odnalezienia literatury odpowiadającej założeniom analizy.

W trakcie wyszukiwania konsultowano się z ekspertami klinicznymi oraz Zamawiającym opracowanie w celu odnalezienia dodatkowych, nieopublikowanych badań pierwotnych i opracowań (badań) wtórnych. Odnalezione pierwotne badania kliniczne oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

Hasła, kwerendy, strategie wyszukiwania oraz wyniki przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane*, *Embase* w dniach 18 kwietnia – 16 sierpnia 2014 roku (data ostatniego wyszukania: 16.08.2014), aktualizacja 04.05.2015 rok. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

2.4. Kryteria włączenia badań w ramach przeglądu systematycznego

Predefiniowane kryteria zawarte w protokole włączenia badań do analizy klinicznej (określone na podstawie schematu PICOS) zawierały następujące elementy:

- (P) populację pacjentów (ang. *population*) – dorośli i młodzież powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie substytucyjne (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych,
- (I) technologię wnioskowaną (ang. *intervention*) - stosowanie produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w analizowanym wskazaniu,
- (C) komparatory/ technologie opcjonalne (ang. *comparison*) – podanie placebo, buprenorfiny lub metadonu w analizowanym wskazaniu,
- (O) punkty końcowe - wyniki (ang. *outcome*) - efekty terapeutyczne (m.in. odsetek uczestników kontynuujących udział w programie terapii/badaniu (retencja), odsetek uczestników, którzy uzyskali negatywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność metabolitów nielegalnych opioidów (oraz innych uzależniających narkotyków lub leków), odsetek uczestników, którzy stosowali opioidy (oraz inne uzależniające substancje), odsetek uczestników, którzy rozpoczęli leczenie (ukończenie fazy indukcji), odsetek uczestników, którzy odczuwali chęć sięgnięcia po opioidy (głód narkotykowy), ogólny stan zdrowia, zadowolenie uczestnika z zastosowanej terapii,

stosowanie się do zaleceń lekarskich, czas trwania abstynencji od nielegalnych opioidów (oraz innych uzależniających substancji), czas trwania leczenia, czas trwania stosowania opioidów (oraz innych uzależniających substancji), odsetek uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu, średni czas pozostawania w badaniu, ryzyko nawrotu do uzależnienia, jakość życia) oraz profil bezpieczeństwa (m.in. ryzyko wystąpienia: ciężkich, poważnych i poszczególnych działań niepożądanych związanych lub niezwiązanych z zastosowanym leczeniem, ryzyko rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia określonych działań niepożądanych),

- (S) rodzaj badań klinicznych (ang. *study*) - randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii oraz badania o niższej wiarygodności stosowania rozpatrywanych schematów leczenia.

Ponadto, założono że w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania zastosowania produktu łączonego: buprenorfina/nalokson z metadonem w analizowanym wskazaniu w zakresie twardych punktów końcowych (np. ryzyko zgonu, wskaźnik retencji na leczenie, niewłaściwe wykorzystanie stosowanego leku czy jakość życia) przeprowadzone zostanie porównanie buprenorfiny z metadonem (szczegóły patrz rozdz.3. niniejszego opracowania).

Kryteria przyjęte w celu wyszukania badań klinicznych do opracowania:

- wykorzystano badania w języku: angielskim, francuskim, niemieckim oraz polskim,
- wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi,
- badania, w których populację stanowiły osoby w wieku powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie substytucyjne (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych,
- badania bezpośrednio porównujące skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem względem placebo, buprenorfiny lub metadonu w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych oraz dodatkowo porównanie buprenorfiny z metadonem w analizowanym wskazaniu,
- w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem względem wybranych komparatorów (placebo, buprenorfina, metadon) do analizy planowano włączyć badania bezpośrednio porównujące zastosowanie połączenia buprenorfiny z naloksonem z komparatorem wspólnym dla badań z podawaniem wybranych komparatorów (placebo, buprenorfina, metadon) w analizowanym wskazaniu,
- randomizowane badania kliniczne, a w przypadku braku takich badań dla danej populacji, również badania o niższej wiarygodności,

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie, w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny i metadonu. Przegląd systematyczny badań.



- ocena wiarygodności (poprawności metodologicznej) wyselekcjonowanych badań klinicznych wynosiła co najmniej 2 punkty w skali *Jadad*.

2.5. Ocena profilu bezpieczeństwa

Ze względu na fakt, iż dane dotyczące oceny bezpieczeństwa, pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej, wymagają rozszerzenia w celu oceny różnorodnych działań niepożądanych, zarówno zidentyfikowanych w badaniach RCT, jak i innych, zdecydowano o przeprowadzeniu dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji (technologii) wnioskowanej w zdefiniowanej w opracowaniu populacji chorych. Rozszerzenie oceny bezpieczeństwa jest szczególnie istotne w przypadku technologii innowacyjnych, leków o nowym mechanizmie działania lub występowaniu działań niepożądanych generujących wysokie koszty.

W celu zidentyfikowania rzadkich, ujawniających się w długich okresach obserwacji działań niepożądanych, uwzględniano dane pochodzące z długoterminowych badań obserwacyjnych, w przypadku braku takich badań korzystano z następujących źródeł informacji:

- EPAR (EMA, ang. *European Medicines Agency*), w szczególności Karta Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL),
- FDA (ang. *Food and Drug Administration*),
- URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych),
- *Health Canada*,
- WHO (*The Uppsala Monitoring Centre*),
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*,
- *Thompson Micromedex*®.

Do oceny bezpieczeństwa włączono wyniki raportowane w doniesieniach naukowych, zarówno tych o wysokiej wiarygodności, jak i w przypadku badań obserwacyjnych czy opisach serii przypadków, dotyczących zastosowania analizowanego produktu leczniczego. W celu odnalezienia tych badań przeprowadzono szeroki przegląd medycznych baz danych oraz wymienionych powyżej źródeł dodatkowych.

2.6. Selekcja informacji

Poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczyły zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. *efficacy*), jak i efektywności praktycznej (ang. *effectiveness*). Wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze;

formularz ekstrakcji danych), opracowany przed przystąpieniem do tego działania i zawierający określone kryteria włączenia badań do analizy oraz kryteria ich wykluczenia.

Selekcja źródeł informacji klinicznej została przeprowadzona dwuetapowo w oparciu o kryteria włączenia/wyłączenia badań z analizy. W pierwszej kolejności analizowano tytuły oraz streszczenia badań, na podstawie których opracowano listę badań wstępnie spełniających kryteria włączenia do analizy. Następnym krokiem była selekcja na podstawie pełnych wersji artykułów z uwzględnieniem wszystkich kryteriów włączenia do analizy. Na tej podstawie ustalono ostateczną listę badań, które następnie poddano dokładnej ocenie pod kątem wiarygodności i opisywanych wyników. Selekcja badań przeprowadzona była przez dwóch analityków pracujących niezależnie (S.Ł., N.W., aktualizacja P.M., M.D.). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu (z udziałem osoby trzeciej P.K.). Proces selekcji przeprowadzony zgodnie z zaleceniami PRISMA przedstawiono w Aneksie.

Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji był bardzo wysoki (około 98%).

Wyselekcjonowane badania kliniczne, spełniające kryteria włączenia, oceniono następnie pod kątem wiarygodności oraz ich przydatności do analizy. Założono, że w przypadku braku możliwości przeprowadzenia bezpośredniego porównania analizowanych opcji terapeutycznych, przeprowadzone zostanie porównanie pośrednie z wykorzystaniem wspólnego komparatora.

2.7. Metody oceny wiarygodności badań klinicznych

Podczas przeglądu systematycznego uwzględniono wszystkie odnalezione badania, spełniające kryteria wyboru, ze szczególnym uwzględnieniem kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją (RCT), bezpośrednio porównujących określone opcje terapeutyczne, przeprowadzone na dużych grupach pacjentów, z uwagi na fakt, iż są one najbardziej wiarygodnym źródłem informacji na temat skuteczności klinicznej leków oraz bezpieczeństwa ich stosowania. W przypadku braku badań o najwyższej wiarygodności lub ich ograniczeń dotyczących np. wąsko zdefiniowanej populacji lub krótkiego horyzontu czasowego, w ramach analizy klinicznej zostaną wzięte pod uwagę również badania o niższej wiarygodności (np. badania obserwacyjne). W analizie uwzględniono badania, w których analizowana interwencja (technologia) wnioskowana stosowana była w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie, w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny i metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Odnalezione i włączone do analizy badania kliniczne oceniano pod kątem (por.: tabele opisu badań w Aneksie):

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- protokołu dawkowania porównywanych leków,
- parametrów klinicznych ocenianych w badaniu.

Zestawienie badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanych produktów leczniczych wykonano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii proponowanych przez AOTMiT [432].

Po przeszukaniu medycznych baz danych i odnalezieniu pełnych tekstów randomizowanych doniesień naukowych, przeprowadzono ocenę wiarygodności wybranych badań klinicznych, opartą na skali *Jadad* [485] (punktacja od 0 do 5), w której pod uwagę bierze się następujące kryteria:

- zastosowanie randomizacji,
- wykorzystanie właściwej metody randomizacji,
- zastosowanie zamaskowania,
- rodzaj zamaskowania (I, II, III rzędu),
- utratę pacjentów z grupy badanej i kontrolnej.

Szczegółowy opis skali *Jadad* [485] przedstawiono w Aneksie. Przyznanie ocenianemu badaniu sumarycznej liczby od 0 do 5 punktów, zależy od spełnienia wyżej wymienionych kryteriów. Przyjęto progową wartość wiarygodności badania klinicznego, które może być włączone do analizy, wynoszącą co najmniej 2 punkty w skali *Jadad*.

Skala *Jadad* [485] umożliwia uwzględnienie, w ramach oceny wiarygodności: sposobu przeprowadzenia randomizacji, zamaskowania i liczby pacjentów utraconych z obserwacji, a więc podstawowych kryteriów pozwalających na eliminację lub istotne zmniejszenie wpływu potencjalnych czynników zakłócających wyniki badania klinicznego (tj. wiek, płeć, zaawansowanie choroby, schorzenia współistniejące, ocena kliniczna i zachowanie lekarza badającego) na obserwowany związek przyczynowo-skutkowy.

Ocenę wiarygodności nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną przeprowadzono w oparciu o skalę NOS (ang. *Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale*) [489], rekomendowaną przez *Cochrane Non-Randomized Studies Methods Working Group* [433] oraz zalecaną przez wytyczne AOTMiT [432]. Kwestionariusz ten przy użyciu serii pytań pozwala na subiektywną ocenę poziomu

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie, w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny i metadonu. Przegląd systematyczny badań.



wiarygodności badań nierandomizowanych (kohortowych i typu *case-control*). Pytania dotyczące badań o niższej wiarygodności dotyczą wyboru typu badania, możliwości porównania analizowanych grup oraz ich ekspozycji na badany czynnik, jak i dostępnych wyników i ich jakości.

Ocenę siły dowodów klinicznych, w oparciu o wyniki badań włączonych do niniejszej analizy, przeprowadzono również za pomocą skali GRADE [486]-[488] (por. Aneks).

Wiarygodność zewnętrzną wyników, uzyskanych w ramach analizy klinicznej (czyli sposób, w jaki uzyskane wyniki można uogólnić na populację, której ma dotyczyć analiza badań), oceniono według następujących kryteriów:

- reprezentatywności populacji badanej w stosunku do populacji docelowej (w kontekście oceny demograficznej i klinicznej),
- identyczności interwencji podawanej w doświadczeniach do stosowanej w praktyce (dostępność samej interwencji, jak i dodatkowych usług medycznych, w warunkach polskiej praktyki medycznej),
- prawdopodobieństwa uzyskania oczekiwanego efektu leczenia w praktyce do efektu obserwowanego w próbach klinicznych (rola ang. „*compliance*”).

2.8. Metody ekstrakcji danych do analizy klinicznej

Ekstrakcja danych z badania prowadzona była niezależnie przez dwóch analityków (S.Ł., A.M., A.S., R.S., N.W., aktualizacja P.M., M.D.) w oparciu o uprzednio przygotowane, jednolite arkusze ekstrakcji danych (por. Aneks; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych).

Ekstrahując dane z badania, brano pod uwagę dwa rodzaje danych:

1. Dane jakościowe:

- kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania,
- charakterystykę pacjentów w poszczególnych grupach,
- charakterystykę interwencji,
- definicję oraz metodę pomiaru poszczególnych punktów końcowych,
- okres obserwacji,
- podejście do testowanej hipotezy (badanie przewagi czy badanie nie gorszy).

2. Dane ilościowe:

- dla zmiennych dychotomicznych: liczbę osób, u których wystąpił badany punkt końcowy oraz całkowitą liczebność grupy lub w przypadku braku przedstawienia liczby zdarzeń w grupie określano ją na podstawie wskazanego w badaniu odsetka pacjentów, u których wystąpił,

- dla zmiennych ciągłych: średnią wraz z miarą jej rozrzutu w postaci odchylenia (SD) lub błędu standardowego (SE) lub medianę wraz z miarą jej rozrzutu (zakres) oraz dane dotyczące wielkości zmiany pomiędzy analizowanymi grupami,
- dla zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *time to event*): wartość hazardu względnego (HR) wraz z podaniem przedziału ufności (95% CI) lub informacje umożliwiające określenie hazardu względnego (oczekiwana liczba zdarzeń w grupach, obserwowana liczba zdarzeń w grupach i poziom istotności statystycznej różnicy między grupami lub obserwowana liczba zdarzeń w grupach, mediana czasu do zdarzenia i całkowita liczebność grupy).

Dodatkowo dla każdego z badań podano następujące informacje: liczbę ośrodków biorących udział w badaniu, listę sponsorów, informacje dotyczące metodyki badania, a także typ badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych.

2.9. Synteza danych

2.9.1. Synteza jakościowa

Szczegółowe dane z badań klinicznych włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście.

W przypadku dostępnych w badaniach informacji na temat zmiennych dychotomicznych, wyniki przedstawiono w formie korzyści względnej (ang. *Relative Benefit*, RB), 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*) dla pozytywnych punktów końcowych oraz parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby u jednej uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z brakiem wystąpienia jednego dodatkowego, korzystnego punktu końcowego) i 95% przedziału ufności oraz wartości p. Dla negatywnych punktów końcowych wyniki przedstawiono za pomocą ryzyka względnego (ang. *Relative Risk*, RR) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*), parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie obserwacji) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, u których podanie określonej interwencji wiąże się z wystąpieniem niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie obserwacji) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p [435]. W przypadku, gdy w jednej grupie terapeutycznej nie odnotowano wystąpienia danego dychotomicznego punktu końcowego, wyniki przedstawiono za pomocą ilorazu szans (ang. *Odds Ratio*, OR) obliczanego metodą Peto.

Wyniki dla zmiennych ciągłych przedstawiano w formie mediany oraz zakresu obserwowanych wartości lub średniej i odchylenia standardowego, a porównania pomiędzy grupami dokonywano za pomocą wartości średniej różnicy (ang. *Mean Difference*, MD) w przypadku wystąpienia wyniku w pojedynczym badaniu z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz wartości p. We wszystkich przypadkach (jeżeli było to możliwe) wyniki przedstawiono z 95% przedziałami ufności (95% CI). Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto $<0,05$ (wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami $<0,05$).

Wyniki dla zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *time to event*) przedstawiano w formie wartości hazardu względnego (ang. *Hazard Ratio*; HR) wraz z podaniem 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p. Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto $p<0,05$ (wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami $<0,05$).

Jeżeli było to możliwe, dokonywano obliczeń dotyczących wartości RB/RR/OR/MD/HR oraz wartości p; jeżeli nie można było obliczyć jednej lub więcej wartości, wtedy wyszukiwano odpowiednie wartości w artykułach referencyjnych. Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RB/RR) oraz w postaci parametrów bezwzględnych (NNT/NNH). Należy dodać, iż na podstawie parametru NNT/NNH wnioskowano o istotności klinicznej wyniku. Parametr NNT/NNH obliczano jedynie wówczas, gdy wartości p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami była istotna statystycznie ($p<0,05$). Ekstrakcji danych oraz ich syntezy jakościowej dokonano przy uwzględnieniu powszechnie akceptowanych metod ekstrakcji i analizy statystycznej.

2.9.2. Synteza ilościowa (w tym meta-analiza)

Agregację wyników przeprowadzono dla tych prób klinicznych, które charakteryzowały się:

- podobnym poziomem wiarygodności badań klinicznych,
- zbliżoną charakterystyką analizowanych populacji,
- zastosowaniem analogicznej procedury medycznej, tego samego lub bardzo zbliżonego schematu podawania oraz dawkowania analizowanych preparatów, zbliżonego okresu badania klinicznego,
- analizą tych samych punktów końcowych badania klinicznego w porównywalnym okresie obserwacji.

W ramach opracowania przeprowadzono ocenę heterogeniczności klinicznej i metodologicznej badań włączonych do poszczególnych analiz. W pierwszym etapie oceniano badania pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji wnioskowanej oraz refundowanej technologii opcjonalnej, punktów końcowych i metodyki. Wyniki badań ocenionych na tej podstawie jako jednorodne, włączane były do

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie, w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny i metadonu. Przegląd systematyczny badań.



meta-analizy. W dalszej kolejności przeprowadzono analizę heterogeniczności statystycznej w oparciu o wyniki badań klinicznych. Przyjmowano, że badania włączone do analizy są homogenne, jeżeli w teście statystycznym dla heterogeniczności wartość p przy teście *Cochran Q* była większa lub równa 0,1 ($p \geq 0,1$). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie ich wyników (wartość $p < 0,1$), przeprowadzono kumulację wyników tych badań metodą *random effects*. W innych przypadkach przeprowadzono kumulację wyników metodą *fixed effects*.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007,
- StatsDirect®.

3. Analiza problemu decyzyjnego

Poniżej przedstawiono najważniejsze informacje w zakresie analizowanego problemu zdrowotnego. Bardziej szczegółowe informacje dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego, jak również opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania znajdują się w Analizie Problemu Decyzyjnego (rozdz. 2 – Problem zdrowotny w kontekście klinicznym) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa [436].

3.1. Problem zdrowotny w kontekście klinicznym

Definicja

Uzależnienie obejmuje zaburzenie podstawowych sfer funkcjonowania człowieka, należy je traktować jako złożoną chorobę ośrodkowego układu nerwowego, charakteryzującą się natrętnym, niekiedy niekontrolowanym dążeniem do użycia substancji uzależniającej (głód narkotykowy), jej poszukiwaniem i dążeniem do zdobycia za wszelką cenę oraz używaniem, mimo oczywistych, poważnych zagrożeń dla zdrowia i życia. **Uzależnienie można również zdefiniować jako ciężką, przewlekłą chorobą, która charakteryzuje się nawrotami występującymi nawet po długich okresach abstynencji i często doprowadza do utraty zdrowia** (np. w wyniku zakażeń wirusowych) [437], [438]. Istnieje szereg substancji uzależniających, wśród nich **opioidy, które uważane są za substancje o dużym potencjale uzależniającym, i które powodują również szybkie narastanie tolerancji na nie**. Zespół uzależnienia od substancji psychoaktywnych może rozwinąć się w krótkim czasie, nawet liczonym w tygodniach [438].

Epidemiologia

Wyniki badania opinii publicznej wskazują, że **wśród użytkowników najbardziej rozpowszechnionych w Polsce substancji psychoaktywnych dominują osoby młode** (w wieku 15-34 lat) [453]. Wyniki badań wskazują również, że w latach 1992–2003 liczba uczniów, którzy używali narkotyków w ciągu ostatniego roku systematycznie wzrastała z 5% do 24%. W 2008 roku odsetek osób deklarujących kontakt z narkotykami zmniejszył się do 15% i utrzymał się na tym samym poziomie w roku 2010 (16%) i 2013 (18%) [451], [491]. **W odniesieniu do opioidów, w roku 2010 do przynajmniej jednokrotnego użycia heroiny przyznało się 1,9%, a do użycia tzw. polskiej heroiny (kompotu) 1,6% uczniów, a w roku 2013 odpowiednio 1,6% i 1,5% uczniów** [451], [453], [491].

W ciągu ostatnich kilku lat w Polsce trend zgonów z powodu stosowania narkotyków jest w miarę stabilny, chociaż nieznacznie rosnący. W 2008 roku odnotowano 214 przypadków zgonów z powodu

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie, w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny i metadonu. Przegląd systematyczny badań.



przyjmowania narkotyków, w 2009 roku - 244 przypadki, w 2010 roku – 261 przypadków i w 2011 roku – 285 przypadków [449], [453]. W 2011 roku wśród osób, które przedawkowały śmiertelnie narkotyki 30% stanowiły kobiety (36% w 2007 roku, 44% w 2008 roku, 30% w 2009 roku i 39% w 2010 roku) [449], [453]. Średnia wieku ofiar jest stosunkowo wysoka, ponieważ wynosi 37 lat (w 2007 roku 47 lat, w 2008 roku 44 lata, w 2009 roku 43 lata, w 2010 roku 41 lat) [446], [450], [453]. **W przypadkach, gdy jako pierwszą przyczynę śmiertelnego zatrucia podano rodzaj substancji, najwięcej było zgonów z powodu opioidów (7 osób) [450].**

Liczba odnotowanych w rutynowych statystykach nowych przypadków zakażeń wirusem HIV wśród osób przyjmujących narkotyki dożylnie, utrzymuje się w ostatnich latach na stałym poziomie i wskazuje na tendencję spadkową w porównaniu z latami wcześniejszymi. W roku 2006 w Polsce raportowano 157 przypadków zakażenia wirusem HIV, natomiast w latach 2009, 2010 i 2011 odpowiednio 59, 50 i 60 przypadków. Nowe zachorowania na AIDS wśród osób przyjmujących narkotyki dożylnie w roku 2009, 2010 i 2011 wynosiły odpowiednio 54, 60 i 98 przypadków [476], a w 2012 roku – 155 przypadków [490]. W roku 2009 w Polsce przeprowadzono badanie przekrojowe, którego wyniki wskazują, że rozpowszechnienie zakażenia wirusem HIV w populacji dożylnych użytkowników narkotyków wyniosło 10,3% [448]. Wśród zarejestrowanych przypadków zakażeń wirusem HIV 36% osób stosowało iniekcje dożylnie, a wśród odnotowanych przypadków zachorowań na AIDS 49% osób stosowało iniekcje dożylnie [453]. Szacunkowa częstość występowania przeciwciał przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu C (anty – HCV), świadczących o przebytych lub obecnym zakażeniu w populacji osób przyjmujących narkotyki dożylnie wyniosła 47,6% w Krakowie i 34,2% w Gdańsku, natomiast szacunkowa częstość występowania przeciwciał przeciw antygenowi rdzeniowemu wirusa zapalenia wątroby typu B (anty – HBc) wyniosła odpowiednio: 30,1% i 26,4%. W populacji osób poniżej 25. roku życia przyjmujących narkotyki dożylnie szacunkowa częstość występowania zakażeń wyniosła odpowiednio: anty-HIV – 2,2%, anty-HCV – 22,5%, anty-HBc - 17,8% [448]. Jak wynika z raportu przygotowanego przez Społeczny Komitet ds. AIDS aż 71,6% osób wstrzykujących środki odurzające zakażonych jest WZW typu C [474].

Dane szacunkowe na temat wskaźnika problemowego używania opioidów (tj. stosowania ich dożylnie lub regularnie i długotrwale) w państwach europejskich wahają się od 1 do 8 przypadków na 1 000 osób w wieku 15-64 lat. Średni wskaźnik problemowego stosowania opioidów w Unii Europejskiej szacuje się na 0,4% populacji, co odpowiada około 1,3 miliona osób w wieku 15-64 lat problemowo używających opioidów w Unii Europejskiej w 2014 roku [452]. Dane *National Epidemiological Survey on Alcohol and Related Conditions* wskazują, że 10,3% populacji w Stanach Zjednoczonych w wieku co najmniej 18 lat w ciągu życia miała problemy z nadużywaniem leków/ narkotyków (7,7%) lub uzależnieniem od nich (2,6%) [443]. **W skali świata i Europy szacuje się, że odpowiednio 4 i 5 przypadków zgonów na 100 000 osób spowodowanych jest nielegalnym używaniem**

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie, w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny i metadonu. Przegląd systematyczny badań.



narkotyków [442]. Osoby używające opioidów są co najmniej 10 razy bardziej narażone na śmierć niż inne osoby w tym samym wieku i tej samej płci. W Europie średni wskaźnik umieralności wskutek przedawkowania w 2012 roku wyniósł 17 zgonów na milion osób w wieku 15-64 lat [452].

Rokowanie

Leczenie uzależnienia od opioidów jest możliwe i skuteczne, pod warunkiem właściwego doboru metody leczenia [444]. Dobrze prowadzone leczenie substytucyjne pozwala praktycznie wykluczyć poważne (wymagające hospitalizacji) przypadki przedawkowania, a tym samym zmniejszyć około 3–4-krotnie śmiertelność w tej grupie chorych do poziomu stwierdzanego w populacji ogólnej (z 87/100 000 rok do 17/100 000 rok) [441].

Leczenie

Terapia uzależnienia jest wielokierunkowa i długotrwała. Obejmuje ona równoczesne leczenie farmakologiczne, jak i intensywną psychoterapię i resocjalizację [444]. Pierwszą fazą terapii uzależnienia jest **detoksyfikacja**, mająca na celu usunięcie z organizmu szkodliwych substancji, którymi zanieczyszczone są zwykle narkotyki, jak również łagodzenie objawów abstynencyjnych podczas stopniowego zaprzestania przyjmowania narkotyku przez osobę fizycznie od niego uzależnioną [438]. Zastosowanie samej detoksyfikacji, bez prób dalszego leczenia u większości uczestników wiąże się z wystąpieniem nawrotu uzależnienia. Stąd detoksyfikacja powinna być wstępem do leczenia rehabilitacyjnego opartego m.in. na psychoterapii behawioralnej i behawioralno-poznawczej [440].

Wobec osób, które nie są gotowe na odstawienie narkotyków w krótkim okresie czasu, kontynuacją detoksyfikacji jest leczenie substytucyjne. **Celem leczenia substytucyjnego jest zastąpienie narkotyków lekami działającymi agonistycznie w stosunku do receptora opioidowego, ale o znacznie korzystniejszych właściwościach farmakologicznych i farmaceutycznych** [439]. Leki stosowane w ramach terapii substytucyjnej charakteryzują się mniejszym działaniem euforyzującym, długim okresem działania oraz są czyste chemicznie i biologicznie. Zazwyczaj leczenie tego typu odbywa się przez wiele miesięcy i lat, bez wyznaczania barier czasowych [438], [440]. **Leczenie substytucyjne jest jedną z najlepiej opracowanych i opisanych naukowo metod stosowanych w medycynie, a pozytywne wyniki uważa się za dowiedzione i niepodważalne** [438], [441].

Uzyskanie sukcesu w leczeniu uzależnień związane jest z objęciem uczestnika specjalistyczną opieką psychoterapeutyczną. W psychoterapii uzależnień wykorzystuje się zarówno indywidualne, jak i grupowe metody leczenia z zaangażowaniem rodziny chorego i grupy wsparcia. Programy terapeutyczne mają na celu uświadomienie uczestnikom, że zmiana ich stylu życia jest podstawą

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie, w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny i metadonu. Przegląd systematyczny badań.



sukcesu leczenia [444].

3.2. Populacja

Analizowaną populację docelową (w stanie klinicznym wskazanym we wniosku) zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem do stosowania ocenianej opcji terapeutycznej (produkt łączony: buprenorfina/nalokson, Suboxone®) będą stanowili dorośli i młodzież powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie substytucyjne (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych [194].

3.3. Wnioskowana technologia

Analizowaną technologią wnioskowaną jest zastosowanie produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [194].

Szczegółowe informacje dotyczące analizowanej technologii lekowej – produkt leczniczy Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson), (m.in.: mechanizm działania, wskazania do stosowania, dawkowanie i sposób podania, przeciwwskazania) znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania.

3.4. Komparatory - interwencje alternatywne stosowane we wnioskowanym wskazaniu (technologie opcjonalne)

Wyboru komparatorów (technologii opcjonalnych) dokonano po przeprowadzeniu Analizy Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa [436].

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej technologii wnioskowanej (stosowanie produktu łączonego: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych, w pierwszej kolejności brano pod uwagę: zalecenia światowych grup ekspertów (brak polskich wytycznych praktyki klinicznej w tym zakresie), zarejestrowane wskazania oraz przeciwwskazania dla porównywanych opcji terapeutycznych, populację docelową, sposób podania i mechanizm działania leków.

Za potencjalne komparatory (technologie opcjonalne) dla produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) uznano wszystkie leki stosowane w leczeniu substytucyjnym

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie, w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny i metadonu. Przegląd systematyczny badań.



uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie. W pierwszej kolejności z analizy jako potencjalne komparatory (technologie opcjonalne) dla produktu leczniczego Suboxone® wykluczono leki niezarejestrowane w Polsce (L- α -acetylmefadol [463], czysta farmaceutycznie heroina [464]) oraz leki niezarejestrowane w Polsce do stosowania w analizowanym wskazaniu (morfina [465], [466], [467], kodeina [468]).

Zgodnie z polskimi i światowymi wytycznymi praktyki klinicznej w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów zalecane są: metadon, buprenorfina oraz połączenie buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) [440], [454]-[461], [492]-[494]. Natomiast, w Polsce zgodnie z obowiązującym rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 19 października 2007 roku w sprawie szczegółowego trybu postępowania przy leczeniu substytucyjnym oraz szczegółowych warunków, które powinien spełniać zakład opieki zdrowotnej prowadzący leczenie substytucyjne, metadon jest podstawowym środkiem substytucyjnym stosowanym w ramach programu (§ 3 ust. 1) [462]. Ponadto, od roku 2008 w Polsce w ramach programów substytucyjnych stosowany jest również produkt leczniczy Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) [469].

Rozważono również możliwość porównania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) z buprenorfiną i naloksonem podawanych w ramach terapii skojarzonej (politerapia). Jednak, zastosowanie buprenorfiny i naloksonu w ramach terapii skojarzonej (czyli jako dwóch leków podawanych osobno) nie jest rekomendowane w żadnych wytycznych praktyki klinicznej [440], [454]-[461], [492]-[494] oraz w praktyce klinicznej [432], [441]. Nalokson obecny w produkcie leczniczym Suboxone® ma na celu zapobieganie dożylnemu przyjmowaniu leku, stąd zasadne jest podawanie naloksonu w połączeniu z buprenorfiną w ramach jednego preparatu w analizowanym wskazaniu.

Podsumowując, jako komparatory (technologie opcjonalne) dla produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w analizowanym wskazaniu wybrano metadon [473] oraz buprenorfinę [472] (technologie opcjonalne nie są refundowane w analizowanym wskazaniu [470]) ze względu na: istniejącą praktykę kliniczną w Polsce, międzynarodowe rekomendacje, ukierunkowane wskazania rejestracyjne leków, podobną populację docelową, przeciwwskazania, doustny sposób podawania leków.

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

Ponadto, założono że w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania zastosowania produktu łączonego: buprenorfina/nalokson z metadonem w analizowanym wskazaniu w zakresie twardych punktów końcowych (np. ryzyko zgonu, wskaźnik retencji na leczenie, niewłaściwe wykorzystanie stosowanego leku czy jakość życia) przeprowadzone zostanie porównanie buprenorfiny z metadonem. Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych, jak również informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Suboxone® połączenie buprenorfiny z naloksonem w produkcie Suboxone® ma na celu zniechęcenie do niewłaściwego stosowania i nadużywania buprenorfiny. Przewiduje się, że niewłaściwe stosowanie dożylnie lub donosowo leku Suboxone® jest mniej prawdopodobne niż samej buprenorfiny, gdyż nalokson zawarty w produkcie Suboxone® może prowadzić do wystąpienia objawów abstynencyjnych u osób uzależnionych od heroiny, metadonu lub innych agonistów opioidów. **Nalokson** podawany w zwykłych dawkach doustnie lub podjęzykowo pacjentom doświadczającym opioidowych objawów abstynencyjnych, **wykazuje niewielki lub zerowy efekt farmakologiczny**, z powodu jego prawie całkowitego metabolizmu pierwszego przejścia [194]. Jednakże, w przypadku podawania dożylnego osobom uzależnionym od opioidów, obecność naloksonu w produkcie Suboxone® wywołuje wyraźne działanie antagonistyczne w stosunku do opioidów oraz zespołu abstynencyjnego, zniechęcając w ten sposób do dożylnego nadużywania produktu. Zatem, nalokson, który jest dodany do buprenorfiny w produkcie Suboxone® ma jedynie zniechęcać do nadużywania samej buprenorfiny oraz ograniczyć dostępność sprzedaży tej substancji na czarnym rynku. Nalokson nie polepsza wyników leczenia, czyli z jego zastosowania w produkcie Suboxone® nie ma żadnej wartości dodanej w zakresie efektu terapeutycznego. Przeprowadzenie porównania buprenorfiny z metadonem jest zatem zastane ze względu na informacje przytoczone powyżej, jak również z uwagi na fakt, iż na podstawie wstępnego przeglądu badań klinicznych dotyczącego porównania produktu leczniczego Suboxone® (buprenorfina/nalokson) względem buprenorfiny nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema opcjami.

3.5. Efekty zdrowotne

Ocenianymi punktami końcowymi w niniejszej analizie są efekty leczenia substytucyjnego (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia istotne z klinicznego punktu widzenia:

- odsetek uczestników kontynuujących udział w programie terapii/badaniu (retencja),
- odsetek uczestników, którzy uzyskali negatywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność metabolitów nielegalnych opioidów (oraz innych uzależniających narkotyków lub leków),
- odsetek uczestników, którzy stosowali opioidy (oraz inne uzależniające substancje),
- odsetek uczestników, którzy rozpoczęli leczenie (ukończenie fazy indukcji),
- odsetek uczestników, którzy odczuwali chęć sięgnięcia po opioidy (głód narkotykowy),

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie, w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny i metadonu. Przegląd systematyczny badań.



- ogólny stan zdrowia,
- zadowolenie uczestnika z zastosowanej terapii,
- stosowanie się do zaleceń lekarskich,
- czas trwania abstynencji od nielegalnych opioidów (oraz innych uzależniających substancji),
- czas trwania leczenia,
- czas trwania stosowania opioidów (oraz innych uzależniających substancji),
- odsetek uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu,
- odsetek pacjentów, którzy ukończyli leczenie w programie,
- redukcja stosowania opioidów,
- średni czas pozostawania w badaniu,
- ryzyko nawrotu do uzależnienia,
- ryzyko niewłaściwego wykorzystania stosowanego leku,
- ryzyko zgonu,
- jakość życia.

W ramach oceny bezpieczeństwa, brano pod uwagę ryzyko wystąpienia:

- poszczególnych działań niepożądanych (ogółem, ciężkich, poważnych),
- poszczególnych działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem (ogółem, ciężkich, poważnych),
- rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych,
- zgonu z powodu wystąpienia działań niepożądanych.

Oceniono, że analizowane efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem, odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego oraz pozwalają na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

4. Przegląd medycznych baz danych

4.1. Wstęp

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, ocenione wstępnie pod kątem wiarygodności.

Na wszystkich etapach selekcja była dokonywana niezależnie przez dwóch analityków (S.Ł., N.W., aktualizacja P.M, M.D.). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano na drodze konsensusu, przy udziale osoby trzeciej (P.K.).

4.2. Wyniki przeglądu medycznych baz danych

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych odnaleziono wiarygodne, opublikowane, randomizowane badania kliniczne, porównujące bezpośrednio połączenie buprenorfiny z naloksonem względem: placebo, buprenorfiny lub metadonu, w leczeniu uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie substytucyjne (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego). W analizie uwzględniono dodatkowo nierandomizowane badania kliniczne (eksperymentalne) z grupą kontrolną w analizowanym wskazaniu, w celu uzupełnienia wyników pochodzących z badań o największej wiarygodności – badań randomizowanych.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano następujące badania kliniczne bezpośrednio porównujące połączenie buprenorfiny z naloksonem z wybranymi komparatorami (technologiami opcjonalnymi) w analizowanym wskazaniu (w populacji ogólnej):

- z placebo – 1 randomizowane badanie [1]-[2a] w I linii leczenia oraz 1 randomizowane badanie [91]-[92] w II linii leczenia,
- z buprenorfiną - 1 randomizowane badanie [1]-[2a] w I linii leczenia oraz 1 randomizowane badanie [93] w II linii leczenia,
- z metadonem - 6 randomizowanych badań klinicznych [3]-[5], [6], [7]-[8], [9]-[14], [15]-[16], [17]-[18] i 2 nierandomizowane badania kliniczne [87], [88] w I linii leczenia oraz 1 randomizowane badanie [91]-[92] w II linii leczenia.

Odnaleziono również badania kliniczne oceniające efektywność kliniczną połączenia buprenorfiny z naloksonem stosowanej w analizowanym wskazaniu w różnych schematach terapeutycznych:

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie, w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny i metadonu. Przegląd systematyczny badań.



- w I linii leczenia w populacji ogólnej: 18 badań randomizowanych [19]-[30], [31]-[32], [33]-[40], [41]-[49], [50]-[51], [52]-[54], [55]-[57], [58], [59]-[60], [61]-[66], [67]-[68], [69]-[71], [72]-[74], [75]-[76], [77]-[78], [79], [80]-[88], [89] i 2 badania nierandomizowane [89], [90],
- w I linii leczenia w populacji osób zakażonych wirusem HIV: 3 badania randomizowane [82]-[83], [84], [85]-[86].

Do dodatkowej analizy profilu bezpieczeństwa włączono informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego – Suboxone® [194] odnalezione na stronach Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) oraz ze Streszczenia EPAR (ang. *European Public Assessment Report*; Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające) dla ogółu społeczeństwa [195]. Na stronach Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*) odnaleziono Charakterystykę Produktu Leczniczego – Suboxone® [196] oraz referencje [197]-[198] dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku. Natomiast, na stronach: *Health Canada* (<http://www.hc-sc.gc.ca>), *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* (www.lareb.nl), *Thompson Micromedex*® (www.micromedex.com) oraz URPL (www.urpl.gov.pl) nie zidentyfikowano raportów o działaniach niepożądanych dotyczących zastosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson). W ramach oceny profilu bezpieczeństwa uwzględniono również 2 opracowania (badania) wtórne [199], [200] oraz analizę zbiorczą [201] i 4 badania kliniczne [202]-[203], [204]-[205], [206]-[207], [208] dotyczące interakcji produktu leczniczego Suboxone® z lekami.

Zidentyfikowano również 52 badania o niższej wiarygodności dotyczące zastosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie substytucyjne (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego):

- 4 badania randomizowane: badanie [94], w którym porównywano połączenie buprenorfiny z naloksonem z kombinacją metadonu z lofeksydyną, badanie [95]-[96] porównujące połączenie buprenorfiny z naloksonem lub metadon stosowane w ramach ośrodka specjalistycznego lub ośrodka podstawowej opieki zdrowotnej, badanie [97]-[98] porównujące połączenie buprenorfiny z naloksonem względem buprenorfiny w formie implantu lub placebo w formie implantu, badanie [99] porównujące połączenie buprenorfiny z naloksonem w postaci tabletki podjęzykowej i filmu (z uwagi na fakt, że badania te nie spełniają całkowicie kryteriów włączenia – w badaniu [94] w grupie kontrolnej zastosowano inny komparator od tych uwzględnionych w analizie oraz opisano je w oparciu o abstrakt, w badaniu [95]-[96] podano wspólnie wyniki dla osób leczonych połączeniem buprenorfiny z naloksonem lub metadonem, w badaniu [97]-[98] w grupie kontrolnej zastosowano jako komparator buprenorfinę i placebo w formie implantu, w badaniu [99] w grupie kontrolnej zastosowano jako komparator połączenie buprenorfiny z naloksonem w postaci filmu,

autorzy niniejszej analizy wyniki zawarte w referencjach [94], [95]-[96], [97]-[98], [99] omówili w ramach rozdziału z badaniami o niższej wiarygodności),

- 48 badań obserwacyjnych [100]-[162]:
 - 10 badań obserwacyjnych z grupą kontrolną: prospektywne porównanie produktu łączonego buprenorfina/nalokson z metadonem (w populacji ogólnej): w I linii leczenia [100], w II linii leczenia [103], retrospektywne porównanie produktu łączonego buprenorfina/nalokson z metadonem i z buprenorfiną (w populacji ogólnej): [105]-[106], [115], retrospektywne porównanie produktu łączonego buprenorfina/nalokson i buprenorfiny z metadonem (w populacji ogólnej): [107], retrospektywne porównanie produktu łączonego buprenorfina/nalokson z buprenorfiną (w populacji ogólnej): 1 badanie [108], prospektywne porównanie produktu łączonego buprenorfina/nalokson w różnych schematach terapeutycznych (w populacji ogólnej) [101], (w populacji osób stosujących lub niestosujących dożylną drogę podania narkotyków/leków) 1 badanie [102], retrospektywne porównanie produktu łączonego buprenorfina/nalokson w różnych schematach terapeutycznych [104],
 - 38 badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej (opisowych) z zastosowaniem produktu łączonego buprenorfina/nalokson: 2 prospektywne badania [112]-[113], [114] typu pretest/posttest (w populacji ogólnej), 4 prospektywne badania [109], [110], [111], [115] typu posttest w I linii leczenia w populacji ogólnej i 2 badania [116], [117]-[128] w populacji osób zakażonych wirusem HIV, 1 prospektywne badanie typu posttest w I/II linii leczenia w populacji ogólnej [130]-[131], 8 prospektywnych badań [132], [133]-[135], [136], [137], [138], [139], [140] typu posttest w II linii leczenia w populacji ogólnej, 4 retrospektywne badania typu posttest w I linii leczenia [142], [143], [144]-[145], [146] i 1 badanie w II linii leczenia [148] w populacji ogólnej, oraz 1 retrospektywne badanie z zastosowaniem preparatu łączonego buprenorfina/nalokson i metadonu w I i II linii leczenia w populacji ogólnej [147], 15 opisów przypadków [149], [150], [151], [152], [153], [154], [155], [156], [157], [158], [159], [160], [169], [170], [171].

Ponadto, odnaleziono również 31 opracowań (badań) wtórnych [209]-[238]. Uwzględniono: 25 przeglądów systematycznych [209]-[210], [211], [212], [213], [214], [215], [216], [217]-[218], [219], [220], [221], [222], [223], [224], [225], [226], [227], [228], [229], [230], [231], [232], [247], [248], [249] oraz 6 raportów HTA [233], [234], [235], [236], [237], [238], dotyczących efektywności klinicznej produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) stosowanego w analizowanym wskazaniu.

Przeszukano także strony rejestrów badań klinicznych w celu odnalezienia badań nieopublikowanych (będących w toku, z trwającą rekrutacją pacjentów; wstrzymanych; zakończonych, ale których wyniki nie zostały jeszcze opublikowane), dotyczących zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem w

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie, w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny i metadonu. Przegląd systematyczny badań.



leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie. Przeszukiwanie oparto o następujące słowa kluczowe: „*Suboxone OR buprenorphine-naloxone OR buprenorfina i nalokson*”. Na stronach uwzględnionych rejestrów badań klinicznych (lista w Aneksie do niniejszego opracowania) odnaleziono łącznie 31 badań klinicznych [163]-[193]. Badania te wydają się stanowić istotny punkt odniesienia dla przyszłej oceny klinicznej połączenia buprenorfiny z naloksonem w analizowanym wskazaniu. Charakterystykę zidentyfikowanych badań klinicznych oraz metody ich przeprowadzenia przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania.

Ponadto, uwzględniono porównanie buprenorfiny z metadonem, w jego ramach zidentyfikowano i włączono do niniejszej analizy: 2 przeglądy systematyczne [239]-[240], [241] (referencja [242] dotyczy badania RCT zawartego w przeglądzie systematycznym [239]) oraz 20 badań nierandomizowanych z grupą kontrolną [243]-[271], w tym 1 badanie będące kontynuacją badania RCT [243], 3 badania nierandomizowane eksperymentalne [244]-[245], [246], [247]-[248], 5 badań obserwacyjnych prospektywnych [249], [250], [251], [252]-[257], [258] i 12 badań obserwacyjnych retrospektywnych [269], [270], [271], [272], [273], [274]-[276], [277], [278], [279], [280], [281], [282].

W odnalezionych badaniach klinicznych stosowano dawki analizowanych leków zgodne z zaleceniami zawartymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych: Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) [194], Subutex® (buprenorfina) [472], Methadone Hydrochloride Molteni® (metadon) [473], ale również w dawkach przekraczających dopuszczalne w Polsce normy. W przypadku połączenia buprenorfiny z naloksonem dopuszczalna dobową dawkę wynosi 24 mg/dobę [194] (podczas gdy w badaniach stosowano również dawkę maksymalną wynoszącą 32 mg/dobę - dawka zarejestrowana w Stanach Zjednoczonych [196]), dopuszczalna dobową dawkę buprenorfiny wynosi 16 mg/dobę [472] (w badaniach stosowano również dawkę maksymalną wynoszącą 24 mg/dobę), natomiast początkowa dawka metadonu wynosi 15-20 mg, przy czym można ją zwiększyć zależnie od potrzeb pacjenta [473], w Polsce dawka metadonu jest ustalana indywidualnie w zależności od dobowego zapotrzebowania na opiaty danej osoby [481].

W Aneksie przedstawiono diagramy szczegółowo opisujące proces wyszukiwania i selekcji opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych (łącznie z diagramami PRISMA).

W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne rodzaje publikacji włączonych do niniejszego opracowania.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie, w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny i metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (badań pierwotnych, opracowań (badań) wtórnych, dodatkowych publikacji oceniających bezpieczeństwo) stosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie.

Rodzaj badania	Porównanie	Rodzaj porównania	Wspólny komparator (technologia opcjonalna)	Populacja	Zastosowane badania [nr ref.]
Randomizowane badania kliniczne – badania pierwotne	Buprenorfina/nalokson vs placebo	bezpośrednie	-	Dorośli i młodzież powyżej 15. roku życia uzależnieni od opioidów	[1]-[2a] (I linia leczenia), [91]-[92] (II linia leczenia)
	Buprenorfina/nalokson vs buprenorfina	bezpośrednie	-		[1]-[2a] (I linia leczenia), [93] (II linia leczenia)
	Buprenorfina/nalokson vs metadon	bezpośrednie	-		[3]-[5], [6], [7]-[8], [9]-[14], [15]-[16], [17]-[18] (I linia leczenia), [91]-[92] (II linia leczenia)
	Buprenorfina/nalokson w różnych schematach terapeutycznych	bezpośrednie	-	[19]-[30], [31]-[32], [33]-[40], [41]-[49], [50]-[51], [52]-[54], [55]-[57], [58], [59]-[60], [61]-[66], [67]-[68], [69]-[71], [72]-[74], [75]-[76], [77]-[78], [79], [80]-[81] (I linia leczenia), [89]	
	Buprenorfina vs metadon	bezpośrednie	-	Dorośli i młodzież powyżej 15. roku życia uzależnieni od opioidów zakażeni wirusem HIV	[82]-[83], [84], [85]-[86] (I linia leczenia)
	Buprenorfina vs metadon	bezpośrednie	-	Dorośli i młodzież powyżej 15. roku życia uzależnieni od opioidów	referencja [242] dotyczy badania RCT zawartego w przeglądzie systematycznym [239]-[240]
Nierandomizowane badania kliniczne – badania pierwotne	Buprenorfina/nalokson vs placebo	bezpośrednie	-	Dorośli i młodzież powyżej 15. roku życia uzależnieni od opioidów	-
	Buprenorfina/nalokson vs buprenorfina	bezpośrednie	-		-
	Buprenorfina/nalokson vs metadon	bezpośrednie	-		[87], [88] (I linia leczenia)
	Buprenorfina/nalokson w różnych schematach terapeutycznych	bezpośrednie	-		[89], [90] (I linia leczenia)
	Buprenorfina vs metadon	bezpośrednie	-		[244]-[245], [246], [247]-[248] (kontynuacja badania RCT [243])
Badania o niższej wiarygodności	Buprenorfina/nalokson vs kombinacja metadon i lofeksydyna	bezpośrednie	-	Dorośli i młodzież powyżej 15. roku życia uzależnieni od opioidów	Badania RCT* [94], [95]-[96], [97]-[98], [99] (I linia leczenia)
	Buprenorfina/nalokson vs metadon	bezpośrednie	-		Badania obserwacyjne: kohortowe [100] (I linia leczenia), [103] (II linia leczenia), retrospektywne [147] (I/II linia leczenia)
	Buprenorfina/nalokson vs metadon vs buprenorfina	bezpośrednie	-		[113], [114], [115]

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie, w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny i metadonu. Przegląd systematyczny badań.



	Buprenorfina/nalokson i buprenorfina vs metadon	bezpośrednie	-		[107]
	Buprenorfina/nalokson vs buprenorfina	bezpośrednie	-		[108]
	Buprenorfina/nalokson w różnych schematach terapeutycznych	-	-		Badanie obserwacyjne: kohortowe [101], [102], [104], [109], [110], [111], [112]-[113], [114], [115] (I linia leczenia), [132], [133]-[135], [136], [137], [138], [139], [140], [141] (II linia leczenia), [130]-[131] (I/II linia), retrospektywne [142], [143], [144]-[145], [146] (I linia leczenia), [148] (II linia leczenia), opisy przypadków [149], [150], [151], [152], [153], [154], [155], [156], [157], [158], [159], [160], [161], [162]
		Dorośli i młodzież powyżej 15. roku życia uzależnieni od opioidów zakażeni wirusem HIV	Badania obserwacyjne kohortowe [116], [117]-[129] (I linia leczenia)		
	Buprenorfina vs metadon	bezpośrednie	-		Dorośli i młodzież powyżej 15. roku życia uzależnieni od opioidów
Badania nieopublikowane	Buprenorfina/nalokson	-	-	Dorośli i młodzież powyżej 15. roku życia uzależnieni od opioidów	[163]-[193]
Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa	Buprenorfina/nalokson	-	-		ChPL [194], EPAR [195], FDA [196], [197], [198], opracowania (badania) wtórne [199], [200], [201], badania pierwotne [202]-[203], [204]-[205], [206]-[207], [208]
Opracowania (badania) wtórne	Buprenorfina/nalokson	-	-		Przeglądy systematyczne [209]-[210], [211], [212], [213], [214], [215], [216], [217]-[218], [219], [220], [221], [222], [223], [224], [225], [226], [227], [228], [229], [230], [231], [232], raporty HTA [233], [234], [235], [236], [237], [238], [247], [248], [249]
	Buprenorfina vs metadon	-	-	[239]-[240], [241]	

* badania RCT, które nie całkowicie spełniały kryteria włączenia do analizy klinicznej, z tego względu zostały omówione w ramach rozdziału z badaniami o niższej wiarygodności.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie, w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny i metadonu. Przegląd systematyczny badań.



4.3. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych (RCT i non-RCT z grupami) włączonych do analizy klinicznej

Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy znajduje się w tabeli poniżej.

Tabela 2. Charakterystyka analizowanych badań klinicznych dotyczących stosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie.

Badanie	Podtyp badania*	Rok badania	Ocena Jadad/ NOS	Ośrodki wykonujące	Sponsorzy	Rodzaj badania	Opublikowane
Randomizowane badanie kliniczne: buprenorfina/nalokson vs buprenorfina vs placebo							
[1] Fudala et al. 2003 [2] Fudala et al. 1999 [2a] NCT00015028	IIA	1996-1997	4/5	8 ośrodków w Stanach Zjednoczonych	NIDA^	Superiority	Tak
Randomizowane badanie kliniczne: buprenorfina/nalokson vs buprenorfina (II linia leczenia)							
[93] NCT00605033	IIA	2008-2009	4/5	Brak danych	Reckitt Benckiser Pharmaceuticals, Inc.	Non-inferiority	Nie
Randomizowane badania kliniczne: buprenorfina/nalokson vs metadon							
[3] Kamien et al. 2008 [4] Branstetter et al. 2008 [5] Amass et al. 1999	IIA	1997-1999	5/5	1 ośrodek w Stanach Zjednoczonych	NIDA^	Non-inferiority	Tak
[6] Kakko et al. 2007	IIA	2004-2006	5/5	2 ośrodki w Szwecji	Swedish National Drug Policy Coordinator, Stockholm County, Schering-Plough Sweden.	Non-inferiority	Tak
[7] Magura et al. 2009 [8] NCT00367302	IIA	2007	2/5	23 ośrodki w Stanach Zjednoczonych	NIDA^	Non-inferiority	Tak
[9] Saxon et al. 2012 [10] Hser et al. 2014, [11] Potter et al. 2013, [12] Crist et al. 2013, [13] Clarke et al. 2014, [14] Woody et al. 2014, [15] NCT00315341	IIA	2006-2010	3/5	8 ośrodków w Stanach Zjednoczonych	NIDA^	Brak danych	Tak
[15] Otiashvili et al. 2013 [16] NCT01131273	IIA	2011	3/5	1 ośrodek w Gruzji	NIDA^	Brak danych	Tak
[17] Neumann et al. 2013, [18] NCT00879996	IIA	2013*	3/5	2 ośrodki w Stanach Zjednoczonych	NIDA^	Brak danych	Tak
Randomizowane badania kliniczne: buprenorfina/nalokson vs metadon vs placebo (II linia leczenia)							
[91]-[92] Rosado et al. 2007	IIA	2007*	4/5	1 ośrodek w Stanach	U.S. Public Health Service Scientist	Brak danych	Tak

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie, w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny i metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Badanie	Podtyp badania*	Rok badania	Ocena Jadad/ NOS	Ośrodki wykonujące	Sponsorzy	Rodzaj badania	Opublikowane
				Zjednoczonych	Development Award, NIDA^, Purdue Pharma L.P., Biotek, Inc. i Titan Pharmaceuticals, Inc		
Randomizowane badania kliniczne: buprenorfina/nalokson w różnych schematach terapeutycznych							
[20]-[35] Badanie o akronimie POATS	IIA	2006-2013	3/5	10 ośrodków w Stanach Zjednoczonych	NIDA^	Brak danych	Tak
[31] Amass et al. 2011, [32] NCT00604188	IIA	2008-2009	5/5	19 ośrodków w Europie (Czechy, Chorwacja, Francja, Irlandia, Włochy, Litwa, Portugalia, Słowenia, Hiszpania, Wielka Brytania)	Schering-Plough	<i>Non-inferiority</i>	Tak
[33] Fiellin et al. 2006 [34] Sullivan et al. 2008 [35] Wang et al. 2010 [36] NCT00023283 [37] Barry et al. 2007 [38] Moore et al. 2007 [39] Fiellin et al. 2008 [40] Sullivan et al. 2010	IIA	2000-2004	2/5	1 ośrodek w Stanach Zjednoczonych	NIDA^, Robert Wood Johnson Foundation	<i>Superiority</i>	Tak
[41] Woody et al. 2008 [42] Warden et al. 2012 [43] Meade et al. 2010 [44] Subramaniam et al. 2011 [45] Chakrabarti et al. 2010 [46] Wilcox et al. 2012 [47] Wilcox et al. 2013, [48] Hill et al. 2013 [49] NCT00078130	IIA	2003-2005	3/5	6 ośrodków w Stanach Zjednoczonych	NIDA^	Brak danych	Tak
[50] Bell et al. 2007 [51] Bell et al. 2008	IIA	2004-2005	3/5	4 ośrodki w Australii	NSW Health Centre for Drugs and Alcohol (Government Department), ReckittBenckiser P/L.	<i>Superiority</i>	Tak
[52] Amass et al. 2001 [53] Amass et al. 1999 [54] NCT0000327	IIA	1999 i 2001*	2/5	1 ośrodek w Stanach Zjednoczonych	NIDA^	Brak danych	Tak
[55] Amass et al. 2000 [56] Kamien et al. 1998 [57] NCT00000326	IIA	1998-2000*	4/5	1 ośrodek w Stanach Zjednoczonych	NIDA^	Brak danych	Tak

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie, w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny i metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Badanie	Podtyp badania*	Rok badania	Ocena Jadad/ NOS	Ośrodki wykonujące	Sponsorzy	Rodzaj badania	Opublikowane
[58] Gunderson et al. 2010	IIA	2007-2008	2/5	1 ośrodek w Stanach Zjednoczonych	NIDA^	<i>Non-inferiority</i>	Tak
[59] Bickel et al. 2008 [60] NCT00929253	IIA	2007-2010	3/5	1 ośrodek w Stanach Zjednoczonych	NIDA^	Brak danych	Tak
[66] Ling et al. 2009 [67] Saleh et al. 2014 [68] Hillhouse et al. 2011 [63] Back et al. 2011 [64] Barbosa-Leiker et al. 2014, [65] McPherson et al. 2013, [66] NCT00078117	IIA	2003-2005	2/5	11 ośrodków w Stanach Zjednoczonych	NIDA^	Brak danych	Tak
[67] Miotto et al. 2012, [68] Cunningham-Rathner et al. 2001	IIA	1999-2000	3/5	Wieloośrodkowe (brak danych ile ośrodków), w Stanach Zjednoczonych	NIDA^	Brak danych	Tak
[69] Blondell et al. 2010 [70]-[71] NCT00552578	IIA	2007-2008	3/5	1 ośrodek w Stanach Zjednoczonych	National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, Donald W. Reynolds Foundation, University of Buffalo Interdisciplinary Research Fund	<i>Superiority</i>	Tak
[82] Lucas et al. 2010 [83] NCT00130819	IIA	2005-2009	3/5	1 ośrodek w Stanach Zjednoczonych	Health Resources Services Administration Special Projects of National Significance, National Center for Research Resources, National Institutes of Health	Brak danych	Tak
[72] Lucas et al. 2012 [73] Sugarman et al. 2011 [74] NCT00270257	IIA	2012*	2/5	2 ośrodki w Chinach i 1 ośrodek w Tajlandii	HIV Prevention Trials Network (HPTN), National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institute on Drug Abuse, National Institute of Mental Health, and Office of AIDS Research, of the National Institutes of Health, U.S. Department of Health and Human Services	Brak danych	Tak
[84] Sullivan et al. 2006	IIA	2006*	2/5	1 ośrodek w Stanach Zjednoczonych	NIDA^, Robert Wood Johnson Foundation Physician Faculty Scholar, Robert Wood Johnson Foundation Generalist Physician Faculty Scholar, National Institutes of Health, Public Health Service, US Department of Health and Human Services	Brak danych	Tak
[75] Fiellin et al. 2013 [76] Cutter et al. 2010	IIA	2006-2009	3/5	1 ośrodek w Stanach Zjednoczonych	NIDA	Brak danych	Tak

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie, w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny i metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Badanie	Podtyp badania*	Rok badania	Ocena Jadad/ NOS	Ośrodki wykonujące	Sponsorzy	Rodzaj badania	Opublikowane
[85] Tetrault et al. 201 [86] NCT00317460	IIA	2012*	2/5	1 ośrodek w Stanach Zjednoczonych	Brak danych	Brak danych	Tak
[77] Edelman et al. 2013 [78] NCT00548275	IIA	2007-2009	2/5	1 ośrodek w Stanach Zjednoczonych	Robert Wood Johnson Foundation Physician Faculty Scholars Program	Brak danych	Tak
[79] Mitchell et al. 2013	IIA	2010-2011	3/5	2 ośrodki w Stanach Zjednoczonych	NIDA^	<i>Superiority</i>	Tak
[80] Nielsen et al. 2012 [81] NCT00591617	IIA	2012*	2/5	1 ośrodek w Stanach Zjednoczonych	NIDA^	Brak danych	Tak
[89] Liebschutz et al. 2014	IIA	2009-2012	2/5	1 ośrodek w Stanach Zjednoczonych	NIDA^	Brak danych	Tak
Nierandomizowane badania kliniczne: buprenorfina/nalokson vs metadon							
[87] Rapeli et al. 2007	IIC	2004	wiarygodne	1 ośrodek w Finlandii	Finnish National Public Health Institute (KTL), Psychiatry department of Helsinki University Central Hospital	Brak danych	Tak
[88] Rapeli et al. 2009	IIC	2009*	wiarygodne	1 ośrodek w Finlandii	Finnish National Public Health Institute (KTL), Yrjö Jahnsson Foundation, Rauha and Jalmari Ahokas Foundation, Emil Aaltonen Foundation, Psychiatry Department of Helsinki University Central Hospital	Brak danych	Tak
Nieandomizowane badania kliniczne: buprenorfina/nalokson w różnych schematach terapeutycznych							
[89] Mintzer et al. 2004	IIC	2004*	wiarygodne	1 ośrodek w Stanach Zjednoczonych	NIDA^	Brak danych	Tak
[90] Moore et al. 2012	IIC	2004-2005	wiarygodne	1 ośrodek w Stanach Zjednoczonych	NIDA	Brak danych	Tak
Nierandomizowane badanie kliniczne: buprenorfina vs metadon							
[244] Giacomuzzi et al. 2003, [245] Giacomuzzi et al. 2005	IIC	2001	wiarygodne	2 ośrodki w Austrii	Brak danych	Brak danych	Tak
[246] Pinto et al. 2010	IIC	2005-2007	wiarygodne	5 ośrodków w Wielkiej Brytanii	East Norfolk and Waveney Research Consortium	Brak danych	Tak
[247] Pinto et al. 2008 [248] Pinto et al. 2008	IIC	2003	wiarygodne	1 ośrodek w Wielkiej Brytanii	Norfolk Primary Care Trusts	Brak danych	Tak

^ NIDA (ang. *National Institute on Drug Abuse*). * rok publikacji wyników badania. Ocena wiarygodności w skali *Jadad* dotyczy randomizowanych badań klinicznych; ocena wiarygodności w skali *NOS* dotyczy nierandomizowanych badań klinicznych.

Szczegółowa charakterystyka analizowanych badań klinicznych wraz z charakterystyką populacji, interwencji oraz kryteriami włączenia i wykluczenia uczestników z badania znajduje się w Aneksie do niniejszego opracowania.

5. Analiza kliniczna stosowania produktu łączonego: buprenorfina/nalokson (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych, u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie

5.1. Analiza kliniczna stosowania produktu łączonego: buprenorfina/nalokson (produkt leczniczy Suboxone®) w porównaniu do placebo w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych, u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie (porównanie bezpośrednie; I linia leczenia)

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące zastosowanie połączenia buprenorfiny z naloksonem względem placebo oraz względem buprenorfiny w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych, u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie, które włączono do niniejszej analizy. Badanie przedstawiono w publikacji pełnotekstowej [1], w doniesieniu konferencyjnym [2] i na stronie rejestru badań klinicznych [2a]. Wartość dowodowa doniesień konferencyjnych/ abstraktów/ posterów czy danych pochodzących z rejestrów badań klinicznych jest z definicji niższa i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych, z tego względu w niniejszym opracowaniu oparto się przede wszystkim na wynikach pochodzących z publikacji pełnotekstowej [1]. Ponadto, w referencji [2] brak konkretnych danych liczbowych dotyczących uzyskanych wyników, a w referencji [2a] brak jest wyników.

Celem badania [1]-[2a] była ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) połączenia buprenorfiny z naloksonem, podawanej w postaci tabletki podjęzykowej, w ramach leczenia w ośrodku podstawowej opieki zdrowotnej. W odnalezionym badaniu porównywano efektywność kliniczną analizowanej technologii lekowej w dawce 16 mg/dobę + 4 mg/dobę z placebo lub z buprenorfiną podawaną w dawce 16 mg/dobę przez 4 tygodnie (analizowane w badaniu dawki leków są zgodne z zaleceniami zawartymi w ChPL [194], [472]). Badanie kontynuowano w formie otwartej przez kolejne 48 tygodni (uczestnicy fazy badania oceniającej skuteczność kliniczną leku) lub 52 tygodnie (osoby nieuczestniczące w fazie badania oceniającej skuteczność kliniczną leku). Uczestnicy badania odwiedzali codziennie ośrodek podstawowej opieki zdrowotnej w celu otrzymania dawki leku, a w soboty i w niedziele przyjmowali lek w warunkach domowych. Pierwsza dawka buprenorfiny wyniosła 8 mg/dobę, druga 16 mg/dobę, dopiero trzeciego dnia uczestnicy badania otrzymali połączenie buprenorfiny z naloksonem w dawce 16 mg/dobę + 4 mg/dobę, w celu redukcji

ryzyka wystąpienia objawów odstawienia indukowanego naloksonem. Wszyscy uczestnicy badania korzystali z poradnictwa w zakresie ryzyka zakażenia wirusem HIV oraz poradnictwa indywidualnego przez 1 godzinę tygodniowo. Poradnictwo kryzysowe np. w przypadku nawrotu uzależnienia oraz skierowanie np. do programów pomocy społecznej w zakresie pomocy prawnej, było również dopuszczalne. Innych form poradnictwa np. rodzinnego lub zawodowego nie oferowano [1].

W trakcie fazy otwartej uczestnicy badania [1]-[2a] pierwszego dnia otrzymali buprenorfinę w dawce 8 mg/dobę, drugiego dnia w dawce 8 lub 12 mg/dobę, a dopiero trzeciego dnia otrzymali buprenorfinę w maksymalnej dawce do 24 mg/dobę w połączeniu z naloksonem w dawce do 6 mg/dobę. Przez pierwsze 2 tygodnie leki podawano uczestnikom badania codziennie w ośrodku podstawowej opieki zdrowotnej, następnie otrzymywali oni zapas leków do przyjmowania w domu wystarczający na okres do 10 dni. Indywidualne poradnictwo było dostępne w ośrodku, ale uczestników badania zachęcano do stosowania terapii behawioralnej również poza ośrodkiem [1].

W zidentyfikowanym badaniu [1]-[2a] oceniano następujące punkty końcowe:

- z zakresu skuteczności klinicznej:
 - odsetek próbek moczu, w których nie wykryto śladów opiatów,
 - odsetek uczestników badania, którzy zgłosili głód narkotykowy (opiatowy),
 - ocena ogólnego stanu zdrowia na podstawie skali wizualno-analogowej (ang. *Visual Analogue Scale; VAS*) w okresie od rejestracji do badania oraz od ostatniej wizyty kontrolnej, dokonana przez uczestników badania i przez badaczy,
 - odsetek próbek moczu, w których nie wykryto śladów innych substancji uzależniających (amfetaminy, barbituranów, benzodiazepin, kokainy, metadonu),
 - odsetek uczestników kontynuujących terapię,
- z zakresu profilu bezpieczeństwa:
 - odsetek poszczególnych działań niepożądanych,
 - zmiany w elektrokardiogramie,
 - zmiany wyników badań laboratoryjnych (chemicznych i hematologicznych).

W fazie zamaskowanej badania [1]-[2a] próbki moczu zbierano w poniedziałki, środy i piątki. Analizowano je pod kątem obecności śladów opiatów (np. morfiny, kodeiny i ich metabolitów) oraz innych substancji uzależniających. Wynik testu toksykologicznego uznawano za negatywny, jeśli wykryto mniej niż 300 ng/mL substancji uzależniającej lub jej metabolitu, z wyjątkiem amfetaminy, dla której przyjęto granicę 1000 ng/mL. Nasilenie głodu narkotykowego (opiatowego) oceniano podczas każdej wizyty w ośrodku na podstawie 100-mm skali wizualno-analogowej (0 - brak głodu, a 100 - najsilniejszy odczuwany głód). Oceniano najsilniejszy głód narkotykowy odczuwany w ciągu 24 godzin od ostatniej wizyty w ośrodku. Wstępną ocenę nasilenia głodu narkotykowego wykonano 1 dzień

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



przed podaniem pierwszej dawki leku. Ocenę ogólnego stanu zdrowia na podstawie skali wizualno-analogowej (0 - pogorszenie, 50 – brak zmian, 100 – poprawa) przeprowadzano w poniedziałki, środy i piątki. Działania niepożądane oceniano co tydzień, notowano również działania niepożądane zgłaszane podczas wizyt uczestników badania w ośrodku podstawowej opieki zdrowotnej. Badanie EKG oraz badania laboratoryjne przeprowadzono przed rejestracją uczestników do badania i na koniec czwartego tygodnia trwania badania [1].

W fazie otwartej badania [1]-[2a] próbki moczu zbierano 2 razy na miesiąc. Pozostałe badania przeprowadzono podczas fazy przesiewowej oraz: badania laboratoryjne (chemiczne i hematologiczne) oraz testy ciążowe 1 raz na miesiąc, badanie EKG w 4., 12., 24., 36. tygodniu i na zakończenie badania, badanie lekarskie na zakończenie badania, działania niepożądane oceniano 1 raz na tydzień. Uczestników wynagradzano pieniężnie za każdy dzień udziału w fazie podwójnie zamaskowanej badania [1].

Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa podano dla populacji PP zdefiniowanej jako uczestnicy badania, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę połączenia buprenorfiny z naloksonem w trakcie trwania badania. Okres obserwacji w badaniu wyniósł 4 tygodnie fazy podwójnie zamaskowanej i 48 tygodni fazy otwartej [1].

5.1.1. Analiza skuteczności klinicznej stosowania produktu łączonego: buprenorfina/nalokson (produkt leczniczy Suboxone®) w porównaniu do placebo w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie (porównanie bezpośrednie na podstawie wyników randomizowanego badania klinicznego; populacja ogólna; I linia leczenia)

Ryzyko nieukończenia fazy podwójnie zamaskowanej badania

W ramach badania [1]-[2a] analizowano liczbę i odsetek uczestników, którzy nie ukończyli fazy podwójnie zamaskowanej badania. Uczestnicy ci zostali później włączeni do fazy otwartej badania [1].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 3. Liczba i odsetek uczestników, którzy nie ukończyli fazy podwójnie zamaskowanej w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w dawce 16 mg/dobę + 4 mg/dobę w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [1].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Buprenorfina/nalokson N=109 [n (%)]	Grupa kontrolna Placebo N=109 [n (%)]	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
Ryzyko nieukończenia fazy podwójnie zamaskowanej badania	11 (10,1)*	12 (11,0)*	0,92 [0,43; 1,95]	>0,05	-

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Ryzyko nieukończenia fazy podwójnie zamaskowanej badania było porównywalne ($p>0,05$) w obu analizowanych grupach (w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem i w grupie kontrolnej otrzymującej placebo).

Negatywny wynik testu toksykologicznego moczu na obecność opiatów

W ramach badania [1]-[2a] analizowano liczbę i odsetek negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność opiatów. Każdy uczestnik dostarczył 11-12 (zależnie od dnia tygodnia, w którym rozpoczęto leczenie) próbek moczu do testów toksykologicznych w fazie podwójnie zamaskowanej badania. Odsetek negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność opiatów analizowano w odniesieniu do wszystkich dostarczonych próbek moczu przez danego uczestnika [1].

Tabela 4. Liczba i odsetek negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność opiatów w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w dawce 16 mg/dobę + 4 mg/dobę w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [1].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Buprenorfina/nalokson N=109 [nn/NN** (%)] [^]	Grupa kontrolna Placebo N=109 [nn/NN** (%)] [^]	RB [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Negatywny wynik testu toksykologicznego moczu na obecność opiatów	233/1 308* (17,8)	76/1 308* (5,8)	3,07 [2,40; 3,93]	<0,05	9 [7; 11]

* wartości obliczone przez autorów analizy. ** nie podano dokładnej liczby próbek moczu dostarczonych przez poszczególnych uczestników badania (11-12 próbek moczu), z tego względu na potrzeby analizy przyjęto, że wszyscy uczestnicy dostarczyli po 12 próbek moczu. [^] nn – liczba negatywnych wyników testów toksykologicznych próbek moczu, NN – liczba dostarczonych próbek moczu (ogółem), % - odsetek negatywnych wyników testów toksykologicznych próbek moczu.

W grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem odnotowano istotnie statystycznie ($p<0,05$) więcej negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu na

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



obecność opiatów w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo. Parametr NNT wyniósł 9 co oznacza, że podanie połączenia buprenorfiny z naloksonem zamiast placebo 9 osobom spowoduje, że 1 z nich uzyska negatywny wynik testu toksykologicznego moczu na obecność opiatów, w okresie obserwacji wynoszącym 4 tygodnie.

Nasilenie głodu narkotykowego (opiatowego)

W ramach badania [1]-[2a] oceniano nasilenie głodu narkotykowego (opiatowego). Ze względu na brak konkretnych danych liczbowych nie było możliwości analizy tego punktu końcowego w niniejszym opracowaniu. Wyniki uzyskane przez Autorów badania [1]-[2a] wskazują, że **w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem istotnie statystycznie ($p < 0,001$) skuteczniej zostało zredukowane nasilenie głodu narkotykowego (opiatowego) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo** (podobny wynik uzyskano podczas porównania buprenorfiny względem placebo) [1].

Ocena ogólnego stanu zdrowia w opinii uczestników badania

W ramach badania [1]-[2a] uczestnicy ocenili swój stan zdrowia i samopoczucie (ogólny stan zdrowia) względem oceny wstępnej oraz względem oceny sprzed tygodnia. Ze względu na brak konkretnych danych liczbowych nie była możliwa analiza tego punktu końcowego w niniejszym opracowaniu. Natomiast, wyniki uzyskane przez Autorów badania [1]-[2a] wskazują, że **w grupie badanej leczonej za pomocą połączenia buprenorfiny z naloksonem nastąpiła istotna statystycznie ($p < 0,001$) poprawa stanu zdrowia i samopoczucia, oceniana przez samych uczestników na podstawie skali wizualno-analogowej względem oceny wstępnej, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo** (podobny wynik uzyskano podczas porównania buprenorfiny względem placebo). W przypadku samooceny ogólnego stanu zdrowia również zaobserwowano poprawę w obu grupach (w grupie badanej leczonej za pomocą połączenia buprenorfiny z naloksonem i w grupie kontrolnej otrzymującej placebo) względem poprzedniej oceny, jednak nie była ona istotna statystycznie ($p > 0,05$). **W grupie badanej leczonej za pomocą połączenia buprenorfiny z naloksonem istotną statystycznie ($p < 0,001$) poprawę stanu ogólnego zdrowia, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo, wykazywano w każdym tygodniu trwania fazy podwójnie zamaskowanej badania** [1].

Ocena ogólnego stanu zdrowia w opinii badaczy

W ramach badania [1]-[2a] również badacze oceniali ogólny stan zdrowia uczestników względem oceny wstępnej oraz względem oceny sprzed tygodnia. **W grupie badanej leczonej za pomocą połączenia buprenorfiny z naloksonem istotną statystycznie ($p < 0,001$) poprawę stanu ogólnego zdrowia w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo wykazywano względem oceny poprzedniej** w każdym tygodniu trwania fazy podwójnie zamaskowanej badania.

Poprawa ogólnego stanu zdrowia uczestników badania w ocenie badaczy względem oceny poprzedniej była podobna, jak względem oceny wstępnej (podobny wynik uzyskano podczas porównania buprenorfiny względem placebo, z wyjątkiem 1. i 2. tygodnia badania, w czasie których odnotowano istotnie statystycznie większą poprawę (odpowiednio: $p < 0,001$ i $p = 0,002$) w grupie leczonej buprenorfiną w porównaniu do placebo). Powyższe wyniki uzyskali Autorzy badania [1]-[2a]; w publikacjach brak jest konkretnych danych liczbowych umożliwiających analizę tego punktu końcowego w ramach niniejszego opracowania.

Pozytywny wynik testu toksykologicznego moczu na obecność innych narkotyków/ leków niż opiaty

W ramach badania [1]-[2a] analizowano również liczbę i odsetek pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność narkotyków/ leków innych niż narkotyki opiatowe. Każdy uczestnik dostarczył 11-12 (zależnie od dnia tygodnia, w którym rozpoczęto leczenie) próbek moczu do testów w fazie podwójnie zamaskowanej badania. Odsetek pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność narkotyków/ leków innych niż opiaty analizowano w odniesieniu do wszystkich dostarczonych próbek moczu przez danego uczestnika. Najwięcej było próbek moczu zawierających ślady kokainy. W przypadku innych substancji uzależniających stwierdzono ślady benzodiazepin (83/813 (10%) wszystkich próbek z 3 grup analizowanych w badaniu), amfetaminy, barbituranów i metadonu (poniżej 5% wszystkich próbek z 3 grup analizowanych w badaniu w przypadku każdej substancji). **Nie stwierdzono istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w stosowaniu wspomnianych substancji w czasie fazy podwójnie zamaskowanej w każdej z analizowanych grup [1].**

Tabela 5. Liczba i odsetek pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność kokainy w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w dawce 16 mg/dobę + 4 mg/dobę w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [1].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Buprenorfina/nalokson N=109 [nn/NN** (%)] [^]	Grupa kontrolna Placebo N=109 [nn/NN** (%)] [^]	RR [95% CI]*	Wartość p	NNH [95% CI]*
Pozytywny wynik testu toksykologicznego moczu na obecność kokainy	589/1 308* (45)	523/1 308* (40)	1,13 [1,03; 1,23]	<0,05* >0,05#	20 [12; 80]

* wartości obliczone przez autorów analizy. ** nie podano dokładnej liczby próbek moczu dostarczonych przez poszczególnych uczestników badania (11-12 próbek moczu), z tego względu na potrzeby analizy przyjęto, że wszyscy uczestnicy dostarczyli po 12 próbek moczu. [^] nn – liczba pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu, NN – liczba dostarczonych próbek moczu (ogółem), % - odsetek pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu. # wartość p podana w publikacji [1], Autorzy badania zastosowali 2-czynnikową analizę wariancji, uwzględniającą grupę i ośrodek.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



W grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem odnotowano istotnie statystycznie ($p < 0,05$) więcej pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność kokainy w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo. Parametr NNH wyniósł 20 co oznacza, że podanie połączenia buprenorfiny z naloksonem zamiast placebo 20 osobom spowoduje, że 1 z nich uzyska pozytywny wynik testu toksykologicznego moczu na obecność kokainy, w okresie obserwacji wynoszącym 4 tygodnie. Według Autorów badania [1]-[2a] różnica między analizowanymi grupami nie była istotna statystycznie ($p > 0,05$) [1]. Różnice w wynikach uzyskanych przez Autorów badania [1]-[2a] oraz autorów niniejszego opracowania wynikają z różnic związanych z obliczeniami; w niniejszej analizie porównywano wyłączenie grupę leczoną połączeniem buprenorfiny z naloksonem względem grupy otrzymującej placebo, natomiast Autorzy badania [1]-[2a] zastosowali 2-czynnikową analizę wariancji, w ramach której porównywano 3 uwzględnione w badaniu grupy (buprenorfina/nalokson vs buprenorfina vs placebo).

5.1.2. Analiza profilu bezpieczeństwa stosowania produktu łączonego: buprenorfina/nalokson (produkt leczniczy Suboxone®) w porównaniu do placebo w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie (porównanie bezpośrednie na podstawie wyników randomizowanego badania klinicznego; populacja ogólna; I linia leczenia)

Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w trakcie fazy podwójnie zamaskowanej badania

W ramach badania [1]-[2a] analizowano liczbę i odsetek uczestników, u których wystąpiły działania niepożądane ogółem, ciężkie działania niepożądane oraz poszczególne rodzaje działań niepożądanych w fazie podwójnie zamaskowanej badania [1].

Nie stwierdzono istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic (według Autorów badania [1]-[2a]) w odsetku działań niepożądanych występujących w poszczególnych grupach: w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem 78%, a w grupie kontrolnej otrzymującej placebo 80%. W sumie odnotowano 14 ciężkich działań niepożądanych u 13 uczestników (w 3 analizowanych grupach): 4 przypadki w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem oraz 7 przypadków w grupie kontrolnej otrzymującej placebo. **Nie stwierdzono również istotnych statystycznie ($p > 0,05$) zmian w wynikach badań EKG oraz badań laboratoryjnych (chemicznych i hematologicznych) w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo [1].**

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



W tabeli poniżej przedstawiono najczęściej występujące działania niepożądane, u co najmniej 5% uczestników, w fazie podwójnie zamaskowanej badania [1].

Tabela 6. Liczba i odsetek uczestników, u których wystąpiły działania niepożądane w fazie podwójnie zamaskowanej badania w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w dawce 16 mg/dobę + 4 mg/dobę w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [1].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Buprenorfina/nalokson N=107 [n (%)]	Grupa kontrolna Placebo N=107 [n (%)]	RR [95% CI]*	Wartość p	NNH/NNH [95% CI]*
Ból głowy	39 (36,4)	24 (22,4)	1,63 [1,06; 2,51]	<0,05* 0,08^	NNH=8 [4; 56]
Zespół odstawienia	27 (25,2)	40 (37,4)	0,68 [0,45; 1,01]	>0,05* 0,008^	-
Ból	24 (22,4)	20 (18,7)	1,20 [0,71; 2,03]	>0,05* 0,74^	-
Bezsenna	15 (14,0)	17 (15,9)	0,88 [0,47; 1,66]	>0,05* 0,37^	-
Nudności	16 (15,0)	12 (11,2)	1,33 [0,67; 2,65]	>0,05* 0,73^	-
Pocenie się	15 (14,0)	11 (10,3)	1,36 [0,67; 2,80]	>0,05* 0,70^	-
Bóle podbrzusza	12 (11,2)	7 (6,5)	1,71 [0,72; 4,09]	>0,05* 0,37^	-
Nieżyt nosa	5 (4,7)	14 (13,1)	0,36 [0,14; 0,91]	<0,05* 0,09^	NNH=12 [6; 120]
Biegunka	4 (3,7)	16 (15,0)	0,25 [0,09; 0,68]	<0,05* 0,005^	NNH=9 [6; 28]
Zakażenie	6 (5,6)	7 (6,5)	0,86 [0,31; 2,36]	>0,05* 0,24^	-
Dreszcze	8 (7,5)	8 (7,5)	1,00 [0,40; 2,49]	>0,05* 1,00^	-
Zaparcia	13 (12,1)	3 (2,8)	4,33 [1,37; 13,92]	<0,05* 0,03^	NNH=11 [6; 40]
Bóle pleców	4 (3,7)	12 (11,2)	0,33 [0,12; 0,94]	<0,05* 0,12^	NNH=14 [7; 220]
Rozszerzenie naczyń krwionośnych lub zaczerwienienie	10 (9,3)	7 (6,5)	1,43 [0,58; 3,52]	>0,05* 0,28^	-
Wymioty	8 (7,5)	5 (4,7)	1,60 [0,57; 4,53]	>0,05* 0,66^	-
Oslabienie	7 (6,5)	7 (6,5)	1,00 [0,38; 2,65]	>0,05* 0,87^	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ wartości p podana w publikacji [1], Autorzy badania zastosowali test Fisher'a, uwzględniający porównanie 3 grup (buprenorfina/nalokson, buprenorfina, placebo).

W grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem istotnie statystycznie ($p < 0,05$):

- **częściej występowały:** ból głowy, zaparcia,
 - **rzadziej występowały:** nieżyt nosa, biegunka, bóle pleców,
- w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo.**

Obliczenia wskazują, że u 1 osoby otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem, zamiast placebo, na:

- 8 osób wystąpi ból głowy,
- 11 osób wystąpi zaparcie,
- 12 osób nie wystąpi nieżyt nosa,
- 9 osób nie wystąpi biegunka,
- 14 osób nie wystąpi bóle pleców,

w okresie obserwacji wynoszącym 4 tygodnie.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pomiędzy porównywanymi grupami (grupą badaną leczoną połączeniem buprenorfiny z naloksonem i grupą kontrolną otrzymującą placebo) **w częstości występowania następujących działań niepożądanych:** zespołu odstawienia, bólu, bezsenności, nudności, pocenia się, bólu podbrzusza, zakażeń, dreszczy, rozszerzenia naczyń krwionośnych lub zaczerwienienia, wymiotów, osłabienia. Obliczenia Autorów badania [1]-[2a] wykazały istotną statystycznie różnicę ($p=0,008$) pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie częstości występowania zespołu odstawienia (na korzyść grupy badanej) [1]. Ponadto, Autorzy badania [1]-[2a] nie wykazali istotnych statystycznie różnic w zakresie występowania: nieżytu nosa i bólu pleców. Różnice w wynikach uzyskanych przez Autorów badania [1]-[2a] oraz autorów niniejszego opracowania wynikają z różnic związanych z zastosowanymi obliczeniami; w niniejszej analizie porównywano wyłącznie grupę leczoną połączeniem buprenorfiny z naloksonem względem grupy otrzymującej placebo, natomiast Autorzy badania [1]-[2a] zastosowali test Fisher'a, w ramach którego porównywano 3 uwzględnione w badaniu grupy (buprenorfina/nalokson vs buprenorfina vs placebo).

Faza otwarta badania

W fazie otwartej badania [1]-[2a] uczestniczyło 461 osób (268 osób brało udział w fazie podwójnie zamaskowanej), z których 385 leczono połączeniem buprenorfiny z naloksonem przez co najmniej 8 tygodni, a 261 z nich leczono przez co najmniej 6 miesięcy. Leczenie przerwało 14 uczestników z powodu wystąpienia działań niepożądanych, z których najczęstszymi były objawy detoksyfikacji oraz odstawienia (np. nieżyt nosa lub biegunka), 8 osób z powodu pogorszenia stanu zdrowia niezwiązanego z leczeniem stosowanym w trakcie badania oraz 2 uczestników z powodu pogorszenia stanu zdrowia, możliwe że związanego ze stosowanym leczeniem [1].

Ponadto, zgłoszono 81 ciężkich działań niepożądanych, najczęstszym (u 10 osób) był wzrost stężenia enzymów wątrobowych: aminotransferazy alaninowej (ALT) lub asparaginowej (AST) lub dehydrogenazy mleczanowej; w 3 przypadkach wzrost stężenia nie był związany ze stosowanym w badaniu leczeniem, w 6 przypadkach możliwe (ang. *possibly*), że był związany ze stosowanym

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



leczeniem, a w 1 przypadku również prawdopodobnie (ang. *probably*) był związany ze stosowanym leczeniem. W 8 spośród tych 10 przypadków na wstępie badania stwierdzono zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi przez co najmniej 20% uczestników badania były: ból głowy, ból, zespół odstawienia, zakażenie, bezsenność, ból pleców, zaparcia. Nie stwierdzono istotnych statystycznie ($p > 0,05$) zmian w wynikach badań laboratoryjnych (chemicznych i hematologicznych) oraz badań EKG w porównaniu do wyników wstępnych [1].

Odsetek negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność śladów opiatów wyniósł 35,2%-67,4%. Stosowanie opiatów zmniejszyło się w porównaniu do fazy podwójnie zamaskowanej badania, natomiast stosowanie kokainy i benzodiazepin utrzymało się na podobnym poziomie [1].

5.1.3. Podsumowanie analizy klinicznej stosowania produktu łączonego: buprenorfina/nalokson (produkt leczniczy Suboxone®) w porównaniu do placebo w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie (porównanie bezpośrednie na podstawie wyników randomizowanego badania klinicznego; populacja ogólna; I linia leczenia)

Połączenie buprenorfiny z naloksonem okazało się:

- **istotnie statystycznie bardziej skuteczne ($p < 0,05$) względem placebo** w zakresie następujących punktów końcowych:
 - otrzymania negatywnych wyników kolejnych 12 testów toksykologicznych moczu na obecność opiatów,
 - zredukowania nasilenia głodu narkotykowego (opiatowego) - na podstawie wyników uzyskanych przez Autorów badania [1],
 - poprawy stanu ogólnego zdrowia w ocenie uczestników badania oraz w ocenie badaczy - na podstawie wyników uzyskanych przez Autorów badania [1],
- **porównywalnie skuteczne ($p > 0,05$) względem placebo** w zakresie ryzyka nieukończenia fazy podwójnie zamaskowanej badania,
- **istotnie statystycznie mniej skuteczne ($p < 0,05$) względem placebo** w zakresie otrzymania pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność kokainy (według Autorów badania różnica między analizowanymi grupami nie była istotna statystycznie ($p > 0,05$) [1])

w okresie obserwacji wynoszącym 4 tygodnie.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



W zakresie profilu bezpieczeństwa połączenie buprenorfiny z naloksonem, w porównaniu do placebo:

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) częściej wywoływało:** ból głowy, zaparcia,
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) rzadziej wywoływało:** nieżyt nosa, biegunkę, bóle pleców,
- **nie wpływało istotnie statystycznie ($p > 0,05$) na częstość występowania następujących działań niepożądanych:** zespołu odstawienia, bólu, bezsenności, nudności, pocenia się, bólów podbrzusza, zakażeń, dreszczy, rozszerzenia naczyń krwionośnych lub zaczerwienienia, wymiotów, osłabienia,

w okresie obserwacji wynoszącym 4 tygodnie.

5.2. Analiza kliniczna stosowania produktu łączonego: buprenorfina/nalokson (produkt leczniczy Suboxone®) w porównaniu do buprenorfiny w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie (porównanie bezpośrednie; I linia leczenia)

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne [1]-[2a] porównujące zastosowanie połączenia buprenorfiny z naloksonem względem placebo oraz względem buprenorfiny w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych, u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie, które włączono do niniejszej analizy. Wyniki przedstawiono w publikacji pełnotekstowej [1], w doniesieniu konferencyjnym [2] i na stronie rejestru badań klinicznych [2a]. Ze względu na to, że wartość dowodowa doniesień konferencyjnych/ abstraktów/ posterów czy danych pochodzących z rejestrów badań klinicznych jest z definicji niższa, nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych, dlatego w niniejszym opracowaniu oparto się przede wszystkim na wynikach pochodzących z publikacji pełnotekstowej [1]. Ponadto, w referencji [2] brak konkretnych danych liczbowych dotyczących uzyskanych wyników, a w referencji [2a] brak jest wyników.

Metodykę badania opisano szczegółowo w rozdziale 5.1. niniejszego opracowania. Ponadto, w rozdziale tym przedstawiono również definicje poszczególnych punktów końcowych ocenianych w badaniu [1]-[2a].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



5.2.1. Analiza skuteczności klinicznej stosowania produktu łączonego: buprenorfina/nalokson (produkt leczniczy Suboxone®) w porównaniu do buprenorfiny w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie (porównanie bezpośrednie na podstawie wyników randomizowanego badania klinicznego; populacja ogólna; I linia leczenia)

Ryzyko nieukończenia fazy podwójnie zamaskowanej badania

Tabela 7. Liczba i odsetek uczestników, którzy nie ukończyli fazy podwójnie zamaskowanej badania w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w dawce 16 mg/dobę + 4 mg/dobę w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej buprenorfinę w dawce 16 mg/dobę w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [1].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Buprenorfina/nalokson N=109 [n (%)]	Grupa kontrolna Buprenorfina N=105 [n (%)]	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
Ryzyko nieukończenia fazy podwójnie zamaskowanej badania	11 (10,1)*	4 (3,8)*	2,65 [0,92; 7,71]	>0,05	-

* wartości obliczone przez autorów analizy.

W obu analizowanych grupach (grupa badana leczona połączeniem buprenorfiny z naloksonem i grupa kontrolna otrzymująca buprenorfinę) ryzyko nieukończenia fazy podwójnie zamaskowanej badania było podobne (p>0,05).

Negatywny wynik testu toksykologicznego moczu na obecność opiatów

Tabela 8. Liczba i odsetek negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność opiatów w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w dawce 16 mg/dobę + 4 mg/dobę w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej buprenorfinę w dawce 16 mg/dobę w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [1].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Buprenorfina/nalokson N=109 [nn/NN** (%)]^	Grupa kontrolna Buprenorfina N=105 [nn/NN** (%)]^	RB [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
Negatywny wynik testu toksykologicznego moczu na obecność opiatów	233/1 308* (17,8)	261/1 260* (20,7)	0,86 [0,73; 1,01]	>0,05	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. ** nie podano dokładnej liczby próbek moczu dostarczonych przez poszczególnych uczestników badania (11-12 próbek moczu), z tego względu na potrzeby analizy przyjęto, że wszyscy uczestnicy dostarczyli po 12 próbek moczu. ^ nn – liczba negatywnych testów toksykologicznych próbek moczu, NN – liczba dostarczonych próbek moczu (ogółem), % - odsetek negatywnych testów toksykologicznych próbek moczu.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Skuteczność kliniczna leczenia w obu analizowanych grupach (w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem i w grupie kontrolnej otrzymującej buprenorfinę) **była porównywalna ($p>0,05$)**, ponieważ stwierdzono podobny odsetek negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność opiatów.

Nasilenie głodu narkotykowego (opiatowego)

W ramach badania [1]-[2a] oceniano nasilenie głodu narkotykowego (opiatowego). Ze względu na brak konkretnych danych liczbowych nie było możliwości analizy tego punktu końcowego w niniejszym opracowaniu. Wyniki uzyskane przez Autorów badania wskazują, że **w obu grupach** (w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem oraz w grupie kontrolnej leczonej buprenorfiną) **nasilenie głodu narkotykowego (opiatowego) zostało zredukowane w porównywalnym stopniu ($p>0,05$) względem placebo [1]**.

Ocena ogólnego stanu zdrowia w opinii uczestników badania

W ramach badania [1]-[2a] uczestnicy ocenili swój stan zdrowia i samopoczucie (ogólny stan zdrowia). Ze względu na brak konkretnych danych liczbowych nie była możliwa analiza tego punktu końcowego w ramach niniejszego opracowania. Wyniki uzyskane przez Autorów badania [1]-[2a] wskazują, że **w przypadku samooceny ogólnego stanu zdrowia w oparciu o skalę wizualno-analogową zaobserwowano poprawę w obu grupach** (w grupie badanej leczonej za pomocą połączenia buprenorfiny z naloksonem i w grupie kontrolnej otrzymującej buprenorfinę), **jednak nie była ona istotna statystycznie ($p>0,05$) względem oceny wstępnej**. **W obu grupach** (w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem oraz w grupie kontrolnej leczonej buprenorfiną) **nastąpiła poprawa stanu ogólnego zdrowia w porównywalnym stopniu ($p>0,05$) względem placebo [1]**.

Ocena ogólnego stanu zdrowia w opinii badaczy

W ramach badania [1]-[2a] również badacze oceniali ogólny stan zdrowia uczestników. **W przypadku oceny ogólnego stanu również zaobserwowano poprawę w obu grupach** (w grupie badanej leczonej za pomocą połączenia buprenorfiny z naloksonem i w grupie kontrolnej otrzymującej buprenorfinę), **jednak nie była ona istotna statystycznie ($p>0,05$) względem oceny wstępnej**. Ponadto, **w obu grupach** (w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem oraz w grupie kontrolnej leczonej buprenorfiną) **nastąpiła poprawa stanu ogólnego zdrowia w porównywalnym stopniu ($p>0,05$)**. Powyższe wyniki uzyskali Autorzy badania [1]-[2a]; w publikacjach brak jest konkretnych danych liczbowych umożliwiających analizę tego punktu końcowego w ramach niniejszego opracowania.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Pozytywny wynik testu toksykologicznego moczu na obecność innych narkotyków/ leków niż opiaty

Tabela 9. Liczba i odsetek pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność kokainy w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w dawce 16 mg/dobę + 4 mg/dobę w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej buprenorfinę w dawce 16 mg/dobę w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [1].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Buprenorfina/nalokson N=109 [nn/NN** (%)] [^]	Grupa kontrolna Buprenorfina N=105 [nn/NN** (%)] [^]	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
Pozytywny wynik testu toksykologicznego moczu na obecność kokainy	589/1 308* (45)	554/1 260* (44)	1,02 [0,94; 1,12]	>0,05	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. ** nie podano dokładnej liczby próbek moczu dostarczonych przez poszczególnych uczestników badania (11-12 próbek moczu), z tego względu na potrzeby analizy przyjęto, że wszyscy uczestnicy dostarczyli po 12 próbek moczu. [^] nn – liczba pozytywnych testów toksykologicznych próbek moczu, NN – liczba dostarczonych próbek moczu (ogółem), % - odsetek pozytywnych testów toksykologicznych próbek moczu.

W obu analizowanych grupach (grupa badana leczona połączeniem buprenorfiny z naloksonem i grupa kontrolna otrzymująca buprenorfinę) ryzyko stwierdzenia pozytywnego wyniku testu toksykologicznego moczu na obecność kokainy było podobne (p>0,05).

5.2.2. Analiza profilu bezpieczeństwa stosowania produktu łączonego: buprenorfina/nalokson (produkt leczniczy Suboxone®) w porównaniu do buprenorfiny w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie (porównanie bezpośrednie na podstawie wyników randomizowanego badania klinicznego; populacja ogólna; I linia leczenia)

Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w trakcie fazy podwójnie zamaskowanej badania

W ramach badania [1]-[2a] analizowano liczbę i odsetek uczestników, u których wystąpiły działania niepożądane ogółem, ciężkie działania niepożądane oraz poszczególne rodzaje działań niepożądanych w fazie podwójnie zamaskowanej badania [1].

Nie stwierdzono istotnych statystycznie (p>0,05) różnic (według Autorów badania [1]-[2a]) w odsetku działań niepożądanych występujących w poszczególnych grupach: w grupie

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem 78%, a w grupie kontrolnej otrzymującej buprenorfinę 85%. W sumie odnotowano 14 ciężkich działań niepożądanych u 13 uczestników (w 3 analizowanych grupach): 4 przypadki w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem oraz 3 w grupie kontrolnej otrzymującej buprenorfinę [1].

W tabeli poniżej przedstawiono najczęściej występujące działania niepożądane, u co najmniej 5% uczestników, w fazie podwójnie zamaskowanej badania [1]-[2a] (na podstawie referencji [1]).

Tabela 10. Liczba i odsetek uczestników, u których wystąpiły działania niepożądane w fazie podwójnie zamaskowanej badania w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w dawce 16 mg/dobę + 4 mg/dobę w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej buprenorfinę w dawce 16 mg/dobę w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [1].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Buprenorfina/nalokson N=107 [n (%)]	Grupa kontrolna Buprenorfina N=103 [n (%)]	RR [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
Ból głowy	39 (36,4)	30 (29,1)	1,25 [0,85; 1,86]	>0,05* >0,08^	-
Zespół odstawienia	27 (25,2)	19 (18,4)	1,37 [0,82; 2,30]	>0,05* 0,008 ^	-
Ból	24 (22,4)	19 (18,4)	1,22 [0,72; 2,08]	>0,05* 0,74^	-
Bezsennosc	15 (14,0)	22 (21,4)	0,66 [0,36; 1,18]	>0,05* 0,37^	-
Nudności	16 (15,0)	14 (13,6)	1,10 [0,57; 2,12]	>0,05* 0,73^	-
Pocenie się	15 (14,0)	13 (12,6)	1,11 [0,56; 2,19]	>0,05* 0,70^	-
Bóle podbrzusza	12 (11,2)	12 (11,7)	0,96 [0,46; 2,01]	>0,05* 0,37^	-
Nieżyt nosa	5 (4,7)	10 (9,7)	0,48 [0,18; 1,30]	>0,05* 0,09^	-
Biegunka	4 (3,7)	5 (4,9)	0,77 [0,23; 2,58]	>0,05* 0,005 ^	-
Zakażenie	6 (5,6)	12 (11,7)	0,48 [0,19; 1,19]	>0,05* 0,24^	-
Dreszcze	8 (7,5)	8 (7,8)	0,96 [0,39; 2,39]	>0,05* 1,00^	-
Zaparcia	13 (12,1)	8 (7,8)	1,56 [0,69; 3,55]	>0,05* 0,03 ^	-
Bóle pleców	4 (3,7)	8 (7,8)	0,48 [0,16; 1,46]	>0,05* 0,12^	-
Rozszerzenie naczyń krwionośnych lub zaczerwienienie	10 (9,3)	4 (3,9)	2,41 [0,83; 7,09]	>0,05* 0,28^	-
Wymioty	8 (7,5)	8 (7,8)	0,96 [0,39; 2,39]	>0,05* 0,66^	-
Oslabienie	7 (6,5)	5 (4,9)	1,35 [0,47; 3,92]	>0,05* 0,87^	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ wartości p podane w publikacji [1], Autorzy badania zastosowali test Fisher'a, uwzględniający porównanie 3 grup (buprenorfina/nalokson, buprenorfina, placebo).

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) między porównywanymi grupami (grupą badaną leczoną połączeniem buprenorfiny z naloksonem i grupą kontrolną leczoną buprenorfiną) w częstości występowania wszystkich analizowanych działań niepożądanych (ból głowy, zespół odstawienia, ból, bezsenność, nudności, pocenie się, bóle podbrzusza, nieżyt nosa, biegunka, zakażenia, dreszcze, zaparcia, bóle pleców, rozszerzenie naczyń krwionośnych lub zaczerwienienie, wymioty, osłabienie).

Autorzy badania [1]-[2a] wykazali istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia ($p < 0,05$) zespołu odstawienia i zaparcí oraz istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia ($p < 0,05$) biegunki w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w porównaniu do grupy kontrolnej leczonej buprenorfiną. Różnice w wynikach uzyskanych przez Autorów badania [1]-[2a] oraz autorów niniejszego opracowania wynikają z różnic związanych z zastosowanymi obliczeniami; w niniejszej analizie porównywano wyłącznie grupę leczoną połączeniem buprenorfiny z naloksonem względem grupy otrzymującej buprenorfinę, natomiast Autorzy badania [1]-[2a] zastosowali test Fisher'a, w ramach którego porównywano 3 uwzględnione w badaniu grupy (buprenorfina/nalokson vs buprenorfina vs placebo).

5.2.3. Podsumowanie analizy klinicznej stosowania produktu łączonego: buprenorfina/nalokson (produkt leczniczy Suboxone®) w porównaniu do buprenorfiny w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie (porównanie bezpośrednie na podstawie wyników randomizowanego badania klinicznego; populacja ogólna; I linia leczenia)

Połączenie buprenorfiny z naloksonem okazało się porównywalnie skuteczne ($p > 0,05$) względem buprenorfiny w zakresie następujących punktów końcowych:

- ryzyka nieukończenia fazy podwójnie zamaskowanej badania,
- otrzymania negatywnych wyników kolejnych 12 testów toksykologicznych moczu na obecność opiatów,
- zredukowania nasilenia głodu narkotykowego (opiatowego) - na podstawie wyników uzyskanych przez Autorów badania [1],
- poprawy stanu ogólnego zdrowia w ocenie uczestników badania oraz w ocenie badaczy - na podstawie wyników uzyskanych przez Autorów badania [1],
- otrzymania pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność kokainy, w okresie obserwacji wynoszącym 4 tygodnie.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Połączenie buprenorfiny z naloksonem w porównaniu do buprenorfiny, nie wpływało istotnie statystycznie ($p > 0,05$) na częstość występowania analizowanych w badaniu działań niepożądanych: bólu głowy, zespołu odstawienia, bólu, bezsenności, nudności, pocenia się, bólów podbrzusza, nieżytu nosa, biegunki, zakażeń, dreszczy, zaparć, rozszerzenia naczyń krwionośnych lub zaczerwienienia, wymiotów, osłabienia, w okresie obserwacji wynoszącym 4 tygodnie.

5.3. Analiza kliniczna stosowania produktu łączonego: buprenorfina/nalokson (produkt leczniczy Suboxone®) w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie (porównanie bezpośrednie; I linia leczenia)

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano 6 randomizowanych [3]-[5], [6], [7]-[8], [9]-[15], [16]-[17], [18]-[19] i 2 nierandomizowane [92], [93] badania kliniczne bezpośrednio porównujące zastosowanie połączenia buprenorfiny z naloksonem względem metadonu w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych, u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie, które włączono do niniejszej analizy.

Ze względu na znaczące różnice między poszczególnymi badaniami dotyczącymi: charakterystyki populacji, dawki produktu łączonego buprenorfina/nalokson lub metadonu, czasu trwania leczenia oraz obserwacji, analizowanych punktów końcowych lub ich definicji, nie było możliwe przeprowadzenie meta-analizy wyników badań (patrz Aneks do niniejszego opracowania, rozdział 14.4.).

5.3.1. Analiza kliniczna stosowania produktu łączonego: buprenorfina/nalokson (produkt leczniczy Suboxone®) w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie (porównanie bezpośrednie na podstawie wyników randomizowanych badań klinicznych; populacja ogólna; I linia leczenia)

Kamien et al. 2008 [3], Branstetter et al. 2008 [4], Amass et al. 1999 [5]

Celem badania było porównanie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) połączenia buprenorfiny z naloksonem (podawanego w postaci tabletki podjęzykowej) względem metadonu (podawanego w postaci roztworu) w ramach leczenia

podtrzymującego w terapii uzależnienia od opioidów, prowadzonego w ambulatoryjnym ośrodku leczenia uzależnienia. Wyniki badania przedstawiono w 2 publikacjach pełnotekstowych [3], [4] oraz w doniesieniu konferencyjnym [5]. Wartość dowodowa doniesień konferencyjnych jest z definicji niższa, dlatego nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych, z tego względu w niniejszym opracowaniu oparto się przede wszystkim na wynikach pochodzących z publikacji pełnotekstowych [3], [4]. Ponadto, w referencji [5] przedstawiono wyniki z wstępnej analizy.

Uczestników badania [3]-[5] zrandomizowano do 4 grup: grupy badanej I – 8 mg/dobę buprenorfiny + 2 mg/dobę naloksonu (oraz placebo), grupy badanej II - 16 mg/dobę buprenorfiny + 4 mg/dobę naloksonu (oraz placebo), grupy kontrolnej I - 45 mg/dobę metadonu (oraz placebo), grupy kontrolnej II - 90 mg/dobę metadonu (oraz placebo). Dawki leków uwzględnionych w badaniu były zgodne z zaleceniami zawartymi w ChPL [194], [473]. W pierwszy dniu fazy indukcji leczenia uczestnikom z grupy badanej I i II (leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem) podano 2 tabletki zawierające 2 mg buprenorfiny (w sumie 4 mg/dobę buprenorfiny). W drugim dniu uczestnicy badania otrzymali 1 tabletkę zawierającą 8 mg buprenorfiny, w trzecim dniu i w kolejnych dniach terapii uczestnicy z grupy badanej I otrzymali 1 tabletkę zawierającą 8 mg/dobę buprenorfiny + 2 mg/dobę naloksonu oraz tabletkę placebo, a uczestnicy z grupy badanej II otrzymali 2 tabletki zawierające 8 mg/dobę buprenorfiny + 2 mg/dobę naloksonu (w sumie 16 mg/dobę buprenorfiny + 4 mg/dobę naloksonu). W pierwszym dniu fazy indukcji leczenia uczestnikom badania z grupy kontrolnej I i II (leczonej metadonem) podano 15 mg metadonu. W kolejnych dniach przyjmowana dawka metadonu rosła o 15 mg/dobę, do dawki 45 mg/dobę w grupie kontrolnej I osiągniętej w trzecim dniu lub do dawki 90 mg/dobę w grupie kontrolnej II uzyskanej w szóstym dniu. W następnych dniach uczestnicy przyjmowali dawki metadonu wynoszące odpowiednio: 45 mg/dobę (oraz placebo) w grupie kontrolnej I i 90 mg/dobę (oraz placebo) w grupie kontrolnej II. W fazie podtrzymującej po osiągnięciu zaplanowanych dawek leków kontynuowano terapię. Każdy uczestnik badania otrzymał najpierw roztwór do wypicia, a następnie tabletki podjęzykowe, ponieważ roztwór maskował smak tabletek [3].

Uczestnicy badania byli zobowiązani do odwiedzania ambulatoryjnego ośrodka leczenia uzależnienia codziennie w celu otrzymania leków. Przed otrzymaniem pierwszej dawki leku uczestnicy badania musieli doświadczyć łagodnych objawów odstawienia (ocenianych przez pielęgniarkę w oparciu o skalę ang. *observer rating scale*) oraz dostarczyć próbkę moczu, w której metadon nie będzie wykrywalny, z wyjątkiem osób, które uczestniczyły już w programie leczenia metadonem. Uczestnicy ci musieli odczekać co najmniej 24 godziny od przyjęcia ostatniej dawki metadonu. Próbkę moczu pobierano 3 razy w tygodniu pod obserwacją (w poniedziałki, środy i piątki), a przed przyjęciem dawki leku w celu wykrycia śladów opioidów. Próbkę moczu oceniano również pod kątem obecności metabolitów: kokainy, amfetaminy, benzodiazepin, barbituranów i kanabinoidów, raz na tydzień w losowo

wybranym dniu. Wynik testu toksykologicznego moczu uznawano za negatywny, jeśli stężenie nie przekraczało: 300 ng/mL metabolitów opioidów lub kokainy, 200 ng/mL benzodiazepin lub barbituranów, 50 ng/mL kanabinoidów, 1000 ng/mL amfetaminy. Badanie alkometrem przeprowadzano w tych samych dniach co pobierano próbki moczu [3]. W czasie trwania badania uczestnicy odbywali spotkania z doświadczonym terapeutą w ramach indywidualnej terapii behawioralnej trwającej 1 godzinę tygodniowo. Celem terapii była pomoc w zmianie stylu życia uczestników badania i w ich stosunku do: narkotyków, pracy, rodziny, kontaktów społecznych i wypoczynku. Uczestnicy otrzymali również informacje dotyczące AIDS [3]. Przed przyjęciem każdej dawki leku pielęgniarka zbierała informacje dotyczące działań niepożądanych wywoływanych przez stosowane leki. Działania niepożądane nie były systematycznie zbierane, ponieważ celem badania nie była ocena profilu bezpieczeństwa stosowanych leków. Ciężkie działania niepożądane natychmiast zgłaszano koordynatorowi projektu. W przypadku nieprzyjęcia leku przez 3 kolejne dni lub nieoddania próbki moczu w ciągu 5 kolejnych zbiórek uczestnik był wycofywany z badania, proponowano mu inną formę terapii w ośrodku lub kierowano do innych miejscowych ośrodków pomocy. Uczestnikom, którzy ukończyli badanie oferowano kontynuację dotychczasowego leczenia. Jeśli wyniki ich testów toksykologicznych moczu były pozytywne zwiększano im dawkę do 16 mg/dobę buprenorfiny lub 90 mg/dobę metadonu. Jeśli wyniki 3 kolejnych testów toksykologicznych moczu były ujemne uczestnicy badania mogli przyjmować w domu leki we wtorki, czwartki i soboty oraz niedziele [3]. Nasilenie uzależnienia oraz jego wpływ na funkcjonowanie uczestników badania oceniano w oparciu o wskaźnik nasilenia uzależnienia (ASI). Uwzględniał on ocenę: stanu zdrowia, zatrudnienia/ utrzymania, uzależnienia od narkotyków/ leków lub alkoholu, stanu prawnego (karalność), statusu społecznego, funkcjonowania w rodzinie, stanu psychicznego. Oceny dokonywali doświadczeni klinicyści zajmujący się leczeniem uzależnień. Ocena miała miejsce w czasie naboru uczestników do badania oraz w 8. i 16. tygodniu po naborze [5].

W badaniu klinicznym [3]-[5] oceniano następujące punkty końcowe z zakresu skuteczności klinicznej:

- czas trwania abstynencji w ciągu 17 tygodni trwania badania,
- odsetek uczestników badania, u których stwierdzono ujemne wyniki 12 kolejnych testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów,
- odsetek uczestników badania, u których stwierdzono pomyślną indukcję leczenia, zdefiniowaną jako przyjęcie co najmniej 1 dawki leku w ciągu pierwszych co najmniej 6 dni,
- odsetek uczestników badania stosujących się do zaleceń lekarskich, co mierzono za pomocą liczby dawek leku przyjętych przez każdą osobę,
- odsetek uczestników badania stosujących zakazane narkotyki/leki, inne niż narkotyki opioidowe,
- odsetek uczestników badania kontynuujących terapię (retencja) od pierwszego dnia badania do przyjęcia ostatniej dawki leku,

- zmiany w funkcjonowaniu uczestników badania oceniane w oparciu o wyniki wskaźnika nasilenia uzależnienia (ASI) na zakończenie leczenia,
 - odsetek uczestników, którzy ukończyli badanie,
 - wpływ seksualnej, fizycznej lub emocjonalnej przemocy na funkcjonowanie uczestnika badania oceniany w oparciu o wskaźnik nasilenia uzależnienia (ASI),
- dodatkowo oceniono również profil bezpieczeństwa stosowanych leków.

Brak danych dla jakiej populacji ITT/PP podano wyniki dotyczące skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa. Okres obserwacji w badaniu wyniósł 17 tygodni fazy podwójnie zamaskowanej [3].

Kakko et al. 2007 [6]

Celem badania było porównanie strategii stopniowanego leczenia z zastosowaniem połączenia buprenorfiny z naloksonem względem leczenia podtrzymującego za pomocą metadonu, w ramach terapii uzależnienia od narkotyków opioidowych. Wyniki badania przedstawiono w 1 publikacji pełnotekstowej [6].

Badanie [6] objęło 24-dniową podwójnie zamaskowaną fazę indukcji leczenia oraz 6-miesięczną fazę leczenia pojedynczo zamaskowanego. W fazie indukcji w ciągu 2 pierwszych dni zwiększano dawkę połączenia buprenorfiny z naloksonem do uzyskania 16 mg/dobę w grupie badanej (wysokość dawki buprenorfiny), a w grupie kontrolnej dawkę zwiększano do osiągnięcia 70 mg/dobę metadonu w trakcie pierwszych 10 dni. W celu uniknięcia nagłego odstawienia, stosowanie połączenia buprenorfiny z naloksonem rozpoczęto po wystąpieniu widocznych objawów odstawienia, co najmniej 8 godzin po przyjęciu ostatniej dawki heroiny. Po zakończeniu fazy indukcji, rozpoczęła się faza pojedynczo zamaskowana (zamaskowanie dotyczyło poszczególnych uczestników badania). W ciągu kolejnych 2 tygodni, w razie konieczności uczestnikom badania zwiększano dawkę połączenia buprenorfiny z naloksonem do 32 mg/dobę (wysokość dawki buprenorfiny) lub stosowano terapię metadonem, jeśli dawka 32 mg/dobę buprenorfiny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem była niewystarczająca. Kryteria wzrostu dawki lub zmiany leku objęły: co najmniej 2 stracone wizyty w ośrodku, informacja od uczestnika badania o wciąż odczuwanym głodzie narkotykowym lub o występowaniu objawów odstawienia lub pozytywny wynik testu toksykologicznego moczu na obecność zakazanych opiatów i brak śladów przedawkowania (pogorszenie funkcji poznawczych, depresja oddechowa, sedacja). Możliwe było zwiększanie dawki metadonu o 10 mg do uzyskania dawki 120 mg/dobę w ramach leczenia podtrzymującego lub wzrost dawki buprenorfiny o 8 mg do osiągnięcia dawki 32 mg/dobę w połączeniu z naloksonem (wysokość dawki buprenorfiny). Jeśli leczenie było niewystarczające uczestnik badania otrzymywał 50 mg/dobę metadonu 1 dzień po przyjęciu ostatniej dawki połączenia buprenorfiny z naloksonem, a następnie co drugi dzień dawkę metadonu zwiększano o 10 mg do uzyskania dawki 90 mg/dobę i z tą dawką kontynuowano terapię podtrzymującą [6]. Dawki metadonu

stosowane w badaniu były zgodne z zaleceniami zawartymi w ChPL [473], natomiast, dopuszczalna dawka połączenia buprenorfiny z naloksonem stosowana w badaniu mogła być wyższa (dopuszczalna dawka wynosi 24 mg/dobę według ChPL) [194]. Każdy uczestnik badania odbywał co najmniej raz w tygodniu spotkanie z osobą prowadzącą jego leczenie. Przyjęcie narkotyku lub pozytywny wynik testu toksykologicznego moczu prowadził do zwiększenia dawki leku lub w przypadku osiągnięcia maksymalnej dawki leku do zwiększenia częstotliwości spotkań do 2-3 na tydzień. Po osiągnięciu stabilizacji w leczeniu trwającej 4 tygodnie, a zdefiniowanej jako ujemne wyniki testów toksykologicznych moczu, i nie wcześniej niż po 3 miesiącach terapii, uczestnik badania otrzymywał zapas dawek leku, które samodzielnie przyjmował w soboty i niedziele w domu. Po kolejnych 4 tygodniach stabilizacji w leczeniu, uczestnik badania otrzymywał zapas dawek leku do samodzielnej dyspozycji 2 razy w tygodniu, a po kolejnych 4 tygodniach stabilizacji w leczeniu otrzymywał zapas dawek leku do samodzielnej dyspozycji 1 raz w tygodniu. W przypadku nawrotu uzależnienia, uczestnikowi badania wznawiano codzienne wydawanie leku. Uczestnik był wycofywany z udziału w badaniu, jeśli opuszczał zaplanowane wizyty w ośrodku przez ponad tydzień, słownie lub fizycznie groził lub znieważał personel ośrodka lub innych pacjentów, handlował narkotykami lub stosował zakazane narkotyki/ leki, które lekarz uznał za zagrażające zdrowiu np. wielokrotne zażycie dużych dawek benzodiazepin. Uczestnicy badania brali również udział w grupowej terapii zapobiegającej powrotowi do uzależnienia, której celem było zapoznanie się z technikami radzenia sobie z głodem narkotykowym. Terapia obejmowała 12 cotygodniowych sesji, prowadzonych przez dwie odpowiednio przeszkolone pielęgniarki [6]. Próbki moczu pobrano na początku badania oraz w jego trakcie. Stężenia graniczne objęły: 300 ng/mL dla opiatów, stymulantów ośrodkowego układu nerwowego, kanabinoidów oraz 100 ng/mL dla benzodiazepin. Kokainy nie analizowano, ponieważ jest ona bardzo rzadko stosowana przez osoby uzależnione od heroiny w Szwecji. Podczas włączenia do badania oraz po 3 i 6 miesiącach udziału w badaniu oceniono nasilenie głodu narkotykowego za pomocą wskaźnika nasilenia uzależnienia (ASI), gdzie 0 oznaczało brak konieczności leczenia, a 9 oznaczało konieczność leczenia. Ocena opierała się na: wcześniejszych objawach uzależnienia, aktualnym stanie zdrowia i subiektywnej ocenie konieczności leczenia dokonanej przez uczestnika badania [6].

W badaniu [6] oceniano następujące punkty końcowe z zakresu skuteczności klinicznej:

- odsetek uczestników badania kontynuujących leczenie (retencja),
- nasilenie uzależnienia ocenione w oparciu o wskaźnik nasilenia uzależnienia (ASI),
- odsetek próbek moczu niezawierających zakazanych opiatów,
- wpływ płci, wieku, nasilenia lub czasu trwania uzależnienia na przejście na leczenie metadonem, dodatkowo oceniano również profil bezpieczeństwa stosowanych leków.

Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa podano dla populacji ITT (brak definicji). Okres obserwacji w badaniu wyniósł 6 miesięcy [6].

Magura et al. 2009 [7], NCT00367302 [8]

Celem badania było porównanie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) połączenia buprenorfiny z naloksonem względem metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od narkotyków opioidowych. Badanie przedstawiono w pełnotekstowej publikacji [7] oraz na stronie internetowej rejestru badań klinicznych [8], ponieważ jednak wartość dowodowa danych pochodzących z rejestrów badań klinicznych jest z definicji niższa i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych, z tego względu w niniejszym opracowaniu oparto się przede wszystkim na wynikach pochodzących z publikacji pełnotekstowej [7]. Ponadto, w referencji [8] brak jest wyników.

Badanie [7]-[8] przeprowadzono z udziałem osób skazanych na karę więzienia. Dawka początkowa metadonu wynosiła 20 mg/dobę, a w fazie leczenia podtrzymującego 30 mg/dobę i stopniowo była zwiększana do maksymalnej dawki 70 mg/dobę w miarę konieczności. Roztwór metadonu wydawano uczestnikom badania raz dziennie. Połączenie buprenorfiny z naloksonem stosowano zarówno w fazie indukcyjnej, jak i w leczeniu podtrzymującym, w postaci tabletki podjęzykowej. Pierwsza dawka buprenorfiny wyniosła 4 mg/dobę i mogła być zwiększona maksymalnie do dawki 8 mg/dobę w produkcie łączonym (buprenorfina/nalokson). W ciągu kolejnych dni dawkę buprenorfiny zwiększano do maksymalnie 32 mg/dobę (w miarę konieczności) w produkcie łączonym (buprenorfina/nalokson). Dawki metadonu stosowane w badaniu były zgodne z zaleceniami zawartymi w ChPL [473], natomiast, dopuszczalna dawka połączenia buprenorfiny z naloksonem stosowana w badaniu mogła być wyższa (dopuszczalna dawka wynosi 24 mg/dobę według ChPL) [194]. Lek wydawano uczestnikom badania codziennie i obserwowano jego przyjmowanie. Leczenie trwało do czasu, gdy uczestnicy badania sami rezygnowali z niego lub byli zwalniani z więzienia. Po wypuszczeniu na wolność uczestnicy z grupy badanej kontynuowali leczenie połączeniem buprenorfiny z naloksonem w 1 z 10 wyznaczonych ośrodków leczenia uzależnienia, a uczestnicy z grupy kontrolnej kontynuowali leczenie metadonem w 1 z 12 wyznaczonych ośrodków leczenia uzależnienia [7]. W dniu włączenia do badania przeprowadzono wywiad psychospołeczny z uczestnikami badania i powtórzono go kilkakrotnie podczas trwania badania, w ciągu ostatniego tygodnia przed wypuszczeniem na wolność oraz 3 miesiące po wypuszczeniu na wolność. Częstość stosowania narkotyków oceniano za pomocą odpowiedzi na pytania: przez ile dni w ciągu 30 dni przed aresztowaniem stosowano określone narkotyki oraz przez ile dni w ciągu ostatnich 30 dni stosowano określone narkotyki. Jeśli uczestnik badania został ponownie aresztowany pytanie brzmiało: przez ile dni w ciągu ostatnich 30 dni przed aresztowaniem stosowano określone narkotyki. Oceniano również ile razy uczestnik badania był aresztowany od czasu wypuszczenia na wolność. Pytania dotyczące aresztowań oraz stosowanych narkotyków były analogiczne do tych ocenianych za pomocą wskaźnika nasilenia uzależnienia (ASI). Informacje dotyczące kontynuacji leczenia uczestników badania po wypuszczeniu na wolność

uzyskiwano od personelu ośrodka, w którym uczestnik kontynuował leczenie. Uczestnicy byli wynagradzani za udział w badaniu oraz w okresie obserwacji [7].

W ramach badania [7]-[8] oceniano następujące punkty końcowe z zakresu skuteczności klinicznej:

- ukończenie leczenia w trakcie pobytu w więzieniu lub po wypuszczeniu na wolność,
- zamiar kontynuacji leczenia po wypuszczeniu na wolność,
- zgłoszenie się do ośrodka leczenia uzależnienia po wypuszczeniu na wolność,
- ponowne skazanie na karę więzienia,
- stosowanie zakazanych opiatów po wypuszczeniu na wolność,
- ponowne aresztowanie,
- waga zarzutów postawionych po ponownym aresztowaniu,

oceniano również profil bezpieczeństwa analizowanych leków.

Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa podano dla populacji ITT (brak definicji) w okresie 3 miesięcy leczenia oraz dla populacji PP (brak definicji) w okresie 3 miesięcy obserwacji. Okres obserwacji w badaniu wyniósł 3 miesiące [7]-[8].

Saxon et al. 2012 [9], Hser et al. 2014 [10], Potter et al. 2013 [11], Crist et al. 2013 [12], Clarke et al. 2014 [13], Woody et al. 2014 [14], NCT00315341 [15]

Celem badania było porównanie wpływu leczenia za pomocą połączenia buprenorfiny z naloksonem względem metadonu na funkcjonowanie wątroby u osób uzależnionych od opioidów w ramach programów leczenia uzależnienia. Badanie przedstawiono w 5 pełnotekstowych publikacjach [9]-[13] oraz na stronie internetowej rejestru badań klinicznych [14]. Wartość dowodowa danych pochodzących z rejestrów badań klinicznych jest z definicji niższa, dlatego nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych, zatem w niniejszym opracowaniu oparto się na wynikach pochodzących z publikacji pełnotekstowych [9], [10]. Ponadto, w referencji [14] nie podano szczegółowych wyników. W publikacjach [11]-[13] przedstawiono wyniki dodatkowych analiz.

Terapię w badaniu [9]-[14] rozpoczęto 12-24 godziny od przyjęcia ostatniej dawki opioidów, po wystąpieniu łagodnych objawów odstawienia (≥ 8 według klinicznej skali odstawienia opiatów; ang. *Clinical Opiate Withdrawal Scale, COWS*) lub gdy lekarz prowadzący uznał za konieczne. Początkowa dawka buprenorfiny w grupie badanej wniosła 2-8 mg/dobę, z możliwością jej zwiększenia do 16 mg/dobę w przypadku utrzymywania się objawów odstawienia. W następnych dniach istniała możliwość zwiększenia dawki do 32 mg/dobę. W badaniu stosowano połączenie buprenorfiny z naloksonem (podane dawki dotyczą buprenorfiny). Maksymalna początkowa dawka metadonu w grupie kontrolnej wyniosła 30 mg/dobę, z możliwością jej zwiększenia do 40 mg/dobę. W kolejnych dniach dawkę metadonu zwiększano o 10 mg/dobę w razie konieczności. Dawki metadonu stosowane

w badaniu były zgodne z zaleceniami zawartymi w ChPL [473], natomiast, dopuszczalna dawka połączenia buprenorfiny z naloksonem stosowana w badaniu mogła być wyższa (dopuszczalna dawka wynosi 24 mg/dobę według ChPL) [194]. Uczestnicy badania odwiedzali ośrodek leczenia uzależnienia codziennie w celu otrzymania leku, z wyjątkiem niedziel i świąt lub jeśli regulamin ośrodka zezwalał im na przyjmowanie leków w warunkach domowych. Wzrost dawki leku do optymalnej następował w ciągu kilku dni w przypadku połączenia buprenorfiny z naloksonem oraz kilku tygodni w przypadku metadonu, następnie dawka leku była utrzymywana na stałym poziomie do końca 24. tygodnia trwania badania, a przez co najmniej 8 kolejnych tygodni była zmniejszana. Raz na tydzień pobierano próbki moczu oraz oceniano występowanie lub nie działań niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem. Informacje o stosowaniu narkotyków uczestnicy badania dostarczali raz na 4 tygodnie, a badania laboratoryjne enzymów wątrobowych prowadzono w: 1., 2., 4., 8., 12., 16., 20., 24. tygodniu trwania badania. Przed włączeniem uczestników do badania przeprowadzono również test Fagerstorm'a oceniający nasilenie uzależnienia od nikotyny. Test na obecność wirusa HIV przeprowadzono przed włączeniem do badania oraz w 12. i 24. tygodniu trwania badania [9].

W badaniu [9]-[14] oceniano następujące punkty końcowe z zakresu skuteczności klinicznej:

- odsetek uczestników, którzy ukończyli badanie,
- odsetek wydanych dawek leków,
- czas trwania leczenia (retencja),
- ukończenie leczenia zdefiniowane jako kontynuowanie terapii przez 24 tygodnie trwania badania,
- kontynuacja leczenia oszacowana jako liczba dni przyjmowania leku od randomizacji do przyjęcia ostatniej dawki w okresie 24 tygodni trwania badania,

oraz dodatkowe analizy:

- ocena związku między wynikami leczenia, a wcześniejszym stosowaniem opioidów: ich rodzajem (heroina, opioidowe leki przeciwbólowe lub heroina i opioidowe leki przeciwbólowe) oraz drogą przyjmowania (dożylna lub inna) [11],
- ocena związku między genotypem osób uzależnionych od opioidów i skutecznością leczenia [12], [13].

Oceniano również profil bezpieczeństwa analizowanych leków, w tym ryzyko wystąpienia ciężkich i określonych rodzajów działań niepożądanych oraz zmiany w stężeniu aminotransferazy alaninowej (ALT) i asparaginowej (AST) w porównaniu do poziomu początkowego [9]-[14].

Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa podano dla populacji PP (brak definicji). Okres obserwacji w badaniu wyniósł 32 tygodnie [9]-[14].

Otiashvili et al. 2013 [15], NCT01131273 [16]

Celem badania było porównanie skuteczności klinicznej produktu łączonego buprenorfina/nalokson z metadonem w leczeniu uzależnienia od opioidów oraz wpływu leczenia m.in. na ryzyko zakażenia wirusem HIV lub dożylnego przyjmowania substancji odurzających [15]. Badanie przedstawiono w pełnotekstowej publikacji [15] oraz na stronie internetowej rejestru badań klinicznych [16]. Wartość dowodowa danych pochodzących z rejestrów badań klinicznych jest z definicji niższa i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych, z tego względu w niniejszym opracowaniu oparto się głównie na wynikach pochodzących z publikacji pełnotekstowej [15]. Ponadto, w referencji [16] brak wyników.

Uczestników badania zrandomizowano do dwóch grup: grupy badanej leczonej z zastosowaniem produktu łączonego buprenorfina/nalokson lub do grupy kontrolnej leczonej metadonem. Produkt łączony buprenorfina/nalokson lub metadon były przyjmowane przez uczestników badania w ośrodku pod kontrolą personelu przez 7 dni w tygodniu. Uczestnicy mieli również możliwość odbywania 1 raz w tygodniu indywidualnej sesji z zakresu poradnictwa i terapii grupowej. Sesje trwały 45 minut i prowadził je wyszkolony i doświadczony personel ośrodka. Uczestnicy mieli możliwość zamiany leczenia produktem łączonym buprenorfina/nalokson na terapię metadonem po upływie 12 tygodni, w przypadku osób, które nie chciały leczenia metadonem dawkę leku stopniowo zmniejszano w okresie 3 tygodni. Średnia dawka buprenorfiny przyjmowanej w produkcie łączonym buprenorfina/nalokson wyniosła 8,5 mg/dobę (SD: 3,5 mg/dobę; zakres: 4-16 mg/dobę), a średnia dawka metadonu wyniosła 39 mg/dobę (SD: 17,8 mg/dobę; zakres: 17-80 mg/dobę) [15]. Analizowane w badaniu dawki produktu łączonego (buprenorfina/nalokson) były zgodne z zaleceniami zawartymi w ChPL Suboxone® (maksymalna dobową dawką 24 mg) [194], podobnie stosowane w badaniu dawki metadonu były zgodne z zaleceniami zawartymi w ChPL [473]. Oceny efektów leczenia dokonano w 4., 8., 12. i 20. tygodniu trwania badania. Testy toksykologiczne moczu przeprowadzono na obecność: opioidów, benzodiazepin, amfetaminy, buprenorfiny, metadonu i THC [15].

W ramach badania [15]-[16] oceniano następujące punkty końcowe z zakresu skuteczności klinicznej:

- ukończenie badania,
- liczba pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu,
- ocena nasilenia głodu narkotykowego,
- stosowanie narkotyków/leków raportowane przez uczestników badania w okresie 7 wcześniejszych dni,
- ocena nasilenia uzależnienia od opioidów w skali ASI,
- ocena nasilenia zachowań ryzykownych w skali RAB,
- liczba i czas trwania sesji poradnictwa,
- czas trwania leczenia.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Analiza objęła również profil bezpieczeństwa.

Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa podano dla populacji ITT (brak definicji). Okres leczenia w badaniu wyniósł 12 tygodni, a okres obserwacji wyniósł 20 tygodni [15].

Neumann et al. 2013 [17], NCT00879996 [18]

Celem badania było porównanie skuteczności klinicznej produktu łączonego buprenorfina/nalokson z metadonem w leczeniu uzależnienia od opioidów u osób z przewlekłym bólem nie będącym konsekwencją nowotworu [17]. Badanie przedstawiono w pełnotekstowej publikacji [17] oraz na stronie internetowej rejestru badań klinicznych [18]. Wartość dowodowa danych pochodzących z rejestrów badań klinicznych jest z definicji niższa i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych, z tego względu w niniejszym opracowaniu oparto się głównie na wynikach pochodzących z publikacji pełnotekstowej [17], ale uwzględniono również wyniki z referencji [18].

Uczestników badania zrandomizowano do dwóch grup: grupy badanej leczonej z zastosowaniem produktu łączonego buprenorfina/nalokson lub do grupy kontrolnej leczonej metadonem. Produkt łączony buprenorfina/nalokson był przyjmowany przez uczestników badania w dawce 4-16 mg/dobę/ 1-4 mg/dobę, a metadon w dawce 10-60 mg/dobę, w 1 do 4 podzielonych dawk. W grupie badanej uczestnicy otrzymali dawkę początkową buprenorfiny w produkcie łączonym buprenorfina/nalokson wynoszącą 4 mg, w razie konieczności po 2-4 godzinach dawkę zwiększono o 2 mg. Uczestnicy otrzymali również receptę na produkt łączony buprenorfina/nalokson przyjmowany w stopniowo zwiększanej dawce: 8 mg/dobę/ 2 mg/dobę 1. dnia, 12 mg/dobę/ 3 mg/dobę 2. dnia, 16 mg/dobę/ 4 mg/dobę 3. dnia i w kolejnych dniach. Następną wizytę w ośrodku została zaplanowana w ciągu kolejnych 5-10 dni. Średnia dawka produktu łączonego buprenorfina/nalokson przyjmowana przez uczestników badania wyniosła 14,90 mg/dobę/ 3,73 mg/dobę. W grupie kontrolnej uczestnicy otrzymali w pierwszym dniu trwania badania dawkę początkową metadonu wynoszącą 10 mg, w razie konieczności po 2-4 godzinach dawkę zwiększono o 5 mg. Uczestnicy otrzymali również receptę na metadon przyjmowany w dawce 5 mg 4 razy na dobę. Kolejną wizytę w ośrodku została zaplanowana w ciągu kolejnych 5-10 dni. Dawkę metadonu stopniowo zwiększano do 20-60 mg/dobę (przyjmowaną w 3-4 podzielonych dawkach) w ciągu kilku kolejnych tygodni dostosowując ją do indywidualnych potrzeb uczestników badania. Średnia dawka metadonu przyjmowana przez uczestników wyniosła 29,09 mg/dobę [17]. Analizowane w badaniu dawki produktu łączonego (buprenorfina/nalokson) były zgodne z zaleceniami zawartymi w ChPL Suboxone® (maksymalna dobową dawką 24 mg) [194], podobnie stosowane w badaniu dawki metadonu były zgodne z zaleceniami zawartymi w ChPL [473]. Uczestnicy badania mieli możliwość zmiany stosowanego leku na inny, jeśli dotychczasowe leczenie nie przynosiło oczekiwanych rezultatów np. zmniejszenia nasilenia bólu i głodu narkotykowego lub

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



wystąpiły działania niepożądane. Uczestnicy mieli również możliwość stosowania leków innych niż opioidowe np. acetaminofenu lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych w terapii bólu. Uczestnikom badania zalecano również udział w terapii uzależnienia przez 12-16 tygodni i w programach samopomocy np. w grupach anonimowych narkomanów. Uczestnicy co miesiąc dostarczali próbki moczu do testów toksykologicznych pod kontrolą personelu ośrodka, które testowano na obecność: buprenorfiny, metadonu, opiatów, benzodiazepin, marihuany i kokainy oraz oceniali nasilenie bólu w skali NRS (ang. *Numerical Rating Scale*). Stosowanie się do zaleceń leczenia monitorowano licząc tabletki i z zapisów uczestników badania dokonywanych codziennie. Po upływie 6 miesięcy leczenia uczestnicy badania mieli możliwość wyboru: opcji prowadzącej do abstynencji (stosowania jedynie nieopiodowych leków przeciwbólowych), stopniowego zmniejszania dawki dotychczas przyjmowanych leków i odstawienia leków opioidowych, kontynuacji leczenia produktem łączonym buprenorfina/nalokson lub metadonem, powrotu do wcześniej stosowanych leków opioidowych [17].

W ramach badania [17]-[18] oceniano następujące punkty końcowe z zakresu skuteczności klinicznej:

- ukończenie badania,
- ocena nasilenie bólu w skali NRS,
- kontynuacja leczenia (retencja),
- kontynuacja leczenia z zastosowaniem produktu łączonego buprenorfina/nalokson lub metadon,
- ocena funkcjonowania w skali NRS,
- stosowanie narkotyków/leków (np. benzodiazepiny, kokaina, marihuana, opiaty) zgłaszane przez uczestników badania oraz oceniane w oparciu o testy toksykologiczne moczu,
- stosowanie alkoholu zgłaszane przez uczestników badania.

Analiza objęła również profil bezpieczeństwa.

Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa podano dla populacji uczestników zrandomizowanych oraz dla populacji uczestników, którzy ukończyli 6 miesięcy leczenia. Okres obserwacji w badaniu wyniósł 6 miesięcy [17].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



5.3.1.1. Analiza skuteczności klinicznej stosowania produktu łączonego: buprenorfina/nalokson (produkt leczniczy Suboxone®) w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie (porównanie bezpośrednie na podstawie wyników randomizowanych badań klinicznych; populacja ogólna; I linia leczenia)

Kamien et al. 2008 [3], Branstetter et al. 2008 [4], Amass et al. 1999 [5]

W badaniu nie podano dla jakiej populacji (ITT lub PP) analizowano wyniki, dlatego nie było możliwe obliczenie parametrów RB/RR/MD oraz NNT/NNH, z powodu braku danych dotyczących liczebności porównywanych grup, tym bardziej, że w trakcie trwania badania część uczestników wycofała się z udziału.

Ukończenie udziału w badaniu

W badaniu [3]-[5] oceniano liczbę i odsetek uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu [3].

Tabela 11. Liczba i odsetek uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w dawce 8 mg/dobę+2 mg/dobę lub 16 mg/dobę+4 mg/dobę w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w dawce 45 mg/dobę lub 90 mg/dobę w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [3].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Buprenorfina/nalokson [n/N (%)]	Grupa kontrolna Metadon [n/N (%)]	RB [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
Ukończenie udziału w badaniu	Buprenorfina/nalokson w dawce 8 mg/dobę+2 mg/dobę vs metadon w dawce 45 mg/dobę				
	16/82 (20)	18/52 (35)	0,56 [0,32; 1,00]	>0,05	-
	Buprenorfina/nalokson w dawce 8 mg/dobę+2 mg/dobę vs metadon w dawce 90 mg/dobę				
	16/82 (20)	22/76 (29)	0,67 [0,38; 1,17]	>0,05	-
	Buprenorfina/nalokson w dawce 16 mg/dobę+4 mg/dobę vs metadon w dawce 45 mg/dobę				
	14/58 (24)	18/52 (35)	0,70 [0,39; 1,25]	>0,05	-
Buprenorfina/nalokson w dawce 16 mg/dobę+4 mg/dobę vs metadon w dawce 90 mg/dobę					
14/58 (24)	22/76 (29)	0,83 [0,47; 1,46]	>0,05	-	

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Porównywalny ($p > 0,05$) odsetek uczestników w poszczególnych grupach (w grupach badanych leczonych połączeniem buprenorfiny z naloksonem w dobowych dawkach: 8 mg+2 mg lub 16 mg+4 mg oraz w grupach kontrolnych otrzymujących metadon w dobowych dawkach: 45 mg lub 90 mg) **ukończył udział w badaniu.**

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Abstynencja od opioidów

W badaniu [3]-[5] wykazano również, że liczba i odsetek uczestników, u których stwierdzono negatywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów wzrastała wraz z czasem trwania badania. Analiza wykazała, że wynik ten nie zależał od rodzaju leków (produkt łączony buprenorfina/nalokson vs metadon; $p=0,81$; dane Autorów publikacji), ani od ich dawki (produkt łączony buprenorfina/nalokson w dobowych dawkach: 8 mg+2 mg lub 16 mg+4 mg oraz metadon w dobowych dawkach: 45 mg lub 90 mg; $p=0,46$; dane Autorów publikacji) [3].

Negatywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów

W badaniu [3]-[5] oceniano liczbę i odsetek uczestników, u których stwierdzono 12 kolejnych negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów [3].

Tabela 12. Liczba i odsetek uczestników, u których stwierdzono 12 kolejnych negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w dawce 8 mg/dobę+2 mg/dobę lub 16 mg/dobę+4 mg/dobę w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w dawce 45 mg/dobę lub 90 mg/dobę w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [3].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Buprenorfina/nalokson [%]	Grupa kontrolna Metadon [%]	RB [95% CI]*^	Wartość p^^	NNT/NNH [95% CI]^
12 kolejnych negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów	Buprenorfina/nalokson w dawce 8 mg/dobę+2 mg/dobę vs metadon w dawce 45 mg/dobę				
	10	12	0,83	0,18	-
	Buprenorfina/nalokson w dawce 8 mg/dobę+2 mg/dobę vs metadon w dawce 90 mg/dobę				
	10	16	0,63	-	-
	Buprenorfina/nalokson w dawce 16 mg/dobę+4 mg/dobę vs metadon w dawce 45 mg/dobę				
	17	12	1,42	-	-
Buprenorfina/nalokson w dawce 16 mg/dobę+4 mg/dobę vs metadon w dawce 90 mg/dobę					
17	16	1,06	0,22	-	

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ brak danych dotyczących liczebności poszczególnych grup uniemożliwił obliczenia parametrów RB i NNT/NNH za pomocą programu StatsDirect. ^^ wartości p podane w publikacji [3].

Analiza wykazała, że **istotnie statystycznie większy odsetek uczestników badania leczonych większymi dobowymi dawkami leków osiągał 12 kolejnych, negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu, zarówno w przypadku połączenia buprenorfiny z naloksonem (8 mg+2 mg vs 16 mg+4 mg, $p<0,001$; dane Autorów publikacji), jak i metadonu (45 mg vs 90 mg, $p=0,02$; dane Autorów publikacji). Natomiast, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy odsetkami uczestników stosujących różne leki (buprenorfina/nalokson w dawce 8 mg/dobę+2 mg/dobę vs metadon w dawce 45 mg/dobę $p=0,18$, buprenorfina/nalokson w dawce 16 mg/dobę+4 mg/dobę vs metadon w dawce 90 mg/dobę $p=0,22$; dane Autorów publikacji) [3].**

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Pomyślne przejście fazy indukcji leczenia

W badaniu [3]-[5] oceniano liczbę i odsetek uczestników, którzy pomyślnie przeszli fazę indukcji leczenia uzależnienia od opioidów [3].

Tabela 13. Liczba i odsetek uczestników, którzy pomyślnie przeszli fazę indukcji leczenia w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w dawce 8 mg/dobę+2 mg/dobę lub 16 mg/dobę+4 mg/dobę w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w dawce 45 mg/dobę lub 90 mg/dobę w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [3].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Buprenorfina/nalokson [%]	Grupa kontrolna Metadon [%]	RB [95% CI]* ^	Wartość p^^	NNT/NNH [95% CI]
Pomyślne przejście fazy indukcji leczenia uzależnienia od opioidów	Buprenorfina/nalokson w dawce 8 mg/dobę+2 mg/dobę vs metadon w dawce 45 mg/dobę				
	80,5	82,7	0,97	>0,05	-
	Buprenorfina/nalokson w dawce 8 mg/dobę+2 mg/dobę vs metadon w dawce 90 mg/dobę				
	80,5	82,9	0,97	>0,05	-
	Buprenorfina/nalokson w dawce 16 mg/dobę+4 mg/dobę vs metadon w dawce 45 mg/dobę				
	81,0	82,7	0,98	>0,05	-
Buprenorfina/nalokson w dawce 16 mg/dobę+4 mg/dobę vs metadon w dawce 90 mg/dobę					
81,0	82,9	0,98	>0,05	-	

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ brak danych dotyczących liczebności poszczególnych grup uniemożliwił obliczenia parametrów RB i NNT/NNH za pomocą programu StatsDirect. ^^ wartości p podane w publikacji [3].

Analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy odsetkami uczestników, którzy pomyślnie przeszli fazę indukcji, a stosujących różne leki w różnych dawkach (w grupach badanych leczonych połączeniem buprenorfiny z naloksonem w dobowych dawkach: 8 mg+2 mg lub 16 mg+4 mg oraz w grupach kontrolnych otrzymujących metadon w dobowych dawkach: 45 mg lub 90 mg; p=0,22-0,98; dane Autorów publikacji) [3].

Przestrzeżenie zaleceń dotyczących przyjmowania leków

W badaniu [3]-[5] oceniano przestrzeżenie zaleceń dotyczących przyjmowania leków, co określono za pomocą średniej liczby przyjętych dawek leków przez uczestników z każdej analizowanej grupy [3].

Tabela 14. Średnia liczba dawek leków przyjętych przez uczestników w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w dawce 8 mg/dobę+2 mg/dobę lub 16 mg/dobę+4 mg/dobę w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w dawce 45 mg/dobę lub 90 mg/dobę w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [3].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Buprenorfina/nalokson [średnia ± SE]	Grupa kontrolna Metadon [średnia ± SE]	MD [95% CI]^	Wartość p^	NNT/NNH [95% CI]^
Średnia liczba	Buprenorfina/nalokson w dawce 8 mg/dobę+2 mg/dobę vs metadon w dawce 45 mg/dobę				

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Buprenorfina/nalokson [średnia ± SE]	Grupa kontrolna Metadon [średnia ± SE]	MD [95% CI]^	Wartość p^	NNT/NNH [95% CI]^
	38,1±4,7	48,9±5,9	-	-	-
	Buprenorfina/nalokson w dawce 8 mg/dobę+2 mg/dobę vs metadon w dawce 90 mg/dobę				
	38,1±4,7	44,3±4,9	-	-	-
	Buprenorfina/nalokson w dawce 16 mg/dobę+4 mg/dobę vs metadon w dawce 45 mg/dobę				
	37,5±5,6	48,9±5,9	-	-	-
	Buprenorfina/nalokson w dawce 16 mg/dobę+4 mg/dobę vs metadon w dawce 90 mg/dobę				
	37,5±5,6	44,3±4,9	-	-	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ brak danych dotyczących liczebności poszczególnych grup uniemożliwił obliczenia parametrów MD i NNT/NNH oraz wartości p.

Analiza wariancji przeprowadzona przez Autorów badania [3]-[5] nie wykazała istotnej statystycznie ($p=0,41$;) zależności pomiędzy przestrzeganiem zaleceń dotyczących terapii, a rodzajem przyjmowanego leku (produkt łączony buprenorfina/nalokson vs metadon), ani stosowaną dawką leku (połączenie buprenorfiny z naloksonem w dobowych dawkach: 8 mg+2 mg lub 16 mg+4 mg vs metadon w dobowych dawkach: 45 mg lub 90 mg) [3].

Stosowanie narkotyków/leków innych od opioidów

W ramach badania [3]-[5] oceniano również częstość stosowania przez uczestników badania narkotyków/ leków innych od narkotyków opioidowych. Najpowszechniej stosowanymi narkotykami z tej grupy była kokaina i kanabinoidy; odsetek uczestników, u których stwierdzono pozytywny wynik testów toksykologicznych moczu na obecność śladów kokainy wyniósł 69,8%-77,6%, a śladów kanabinoidów – 65,6%-77,5% w 4 analizowanych grupach. Natomiast, średni odsetek uczestników, u których stwierdzono pozytywny wynik testów toksykologicznych moczu na obecność śladów: barbituranów wyniósł 57,3%-68,0%, amfetaminy – 57,8%-68,5%, benzodiazepin 62,5%-69,0%. Wyniki analiz Autorów badania **nie wykazały istotnych statystycznie różnic ($p>0,05$) między porównywanymi grupami w odniesieniu do analizowanego punktu końcowego** [3].

Tabela 15. Stosowanie narkotyków/leków innych od opioidów przez uczestników biorących udział w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [3].

Analizowany parametr kliniczny	Odsetek pacjentów	Wartość p*
Odsetek pacjentów stosujących narkotyki/leki inne niż opioidy podczas terapii	Kokaina	69,8%-77,6%
	Kanabinoidy	65,6%-77,5%
	Barbiturany	57,3%-68,0%
	Amfetamina	57,8%-68,5%
	Benzodiazepiny	62,5%-69,0%

Grupa badana: produkt łączony buprenorfina/nalokson. Grupa kontrolna: metadon. *Przepisano z publikacji referencyjnej

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Kontynuacja leczenia (retencja)

W badaniu [3]-[5] oceniano również czas trwania leczenia uczestników w każdej analizowanej grupie w formie średniej i mediany tygodni. W celu oszacowania czasu kontynuowania udziału w badaniu wykorzystano analizę przeżycia Kaplan-Meier'a i test logarytmiczny rang Chi^2 do oceny istotności statystycznej różnic między grupami [3].

5.3. Analiza kliniczna stosowania produktu łązonego: buprenorfina/nalokson (produkt leczniczy Suboxone®) w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych, u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie (porównanie bezpośrednie; I linia leczenia)



Tabela 16. Kontynuacja leczenia przez uczestników w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w dawce 8 mg/dobę+2 mg/dobę lub 16 mg/dobę+4 mg/dobę w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w dawce 45 mg/dobę lub 90 mg/dobę w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [3].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Buprenorfina/nalokson		Grupa kontrolna Metadon		MD [95% CI]^	Wartość p^	NNT/NNH [95% CI]^
	8 mg/dobę+2 mg/dobę	16 mg/dobę+4 mg/dobę	45 mg/dobę	90 mg/dobę			
Kontynuacja leczenia przez uczestników badania na podstawie analizy przeżycia Kaplan-Meier'a [tygodnie]	[średnia ± SE [95% CI]]				-	-	-
	12,125±0,178 [11,776; 12,147]	12,504±0,196 [12,120; 12,888]	13,214±0,199 [12,824; 13,604]	12,277±0,182 [11,919; 12,634]	-	-	-
	[mediana ± SE [95% CI]]				-	-	-
	13±0,294 [12,419; 13,584]	13±0,347 [12,319; 13,681]	15±0,470 [13,591; 15,652]	13±0,316 [12,381; 13,619]	-	-	-

^ brak danych dotyczących liczebności poszczególnych grup uniemożliwił obliczenia parametrów MD i NNT/NNH oraz wartości p.

Test logarytmiczny rang Chi² **nie wykazał istotnej statystycznie różnicy pomiędzy porównywanymi grupami: produkt łązony buprenorfina/nalokson w dobowej dawce 8 mg+2 mg vs metadon w dobowej dawce 45 mg** (p=0,09; dane Autorów publikacji) i **produkt łązony buprenorfina/nalokson w dobowej dawce 16 mg+4 mg vs metadon w dobowej dawce 90 mg** (p=0,28; dane Autorów publikacji) [3].

Ogólne funkcjonowanie uczestników badania

W badaniu [3]-[5] oceniano ogólne funkcjonowanie uczestników w każdej analizowanej grupie, określane na podstawie wskaźnika nasilenia uzależnienia (ASI), oceny dokonywali sami uczestnicy oraz zgłaszali przez ile dni stosowali heroinę w ciągu ostatnich 30 dni [3].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 17. Ogólne funkcjonowanie uczestników w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w dawce 8 mg/dobę+2 mg/dobę lub 16 mg/dobę+4 mg/dobę w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w dawce 45 mg/dobę lub 90 mg/dobę w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [3].

Analizowany parametr kliniczny	Obserwacja [tygodnie]	Grupa badana Buprenorfina/nalokson [średnia ± SE]		Grupa kontrolna Metadon [średnia ± SE]		MD [95% CI] ^	Wartość p ^	NNT/NNH [95% CI] ^
		8 mg/dobę+2 mg/dobę	8 mg/dobę+2 mg/dobę	45 mg/dobę	90 mg/dobę			
Średnia liczba dni stosowania heroiny w ciągu ostatnich 30 dni zgłaszana przez samych uczestników badania [dni]	0	26,90±0,80	26,30±1,10	26,70±1,20	26,30±0,90	-	-	-
	8	7,00±2,00	1,30±0,80	12,10±2,70	5,70±1,60	-	-	-
	16	5,80±2,40*	3,10±1,70*	9,00±2,50	4,30±1,60	-	-	-
Złożony wskaźnik nasilenia uzależnienia od opiatów określany przez samych uczestników badania	0	0,70±0,02	0,70±0,02	0,70±0,02	0,68±0,02	-	-	-
	8	0,33±0,05**	0,16±0,05**	0,37±0,07**	0,34±0,04**	-	-	-
	16	0,28±0,06**	0,23±0,06**	0,34±0,06**	0,34±0,04**	-	-	-
Złożony wskaźnik nasilenia uzależnienia od narkotyków/leków określany przez samych uczestników badania	0	0,24±0,01	0,26±0,01	0,34±0,07	0,27±0,01	-	-	-
	8	0,11±0,02**	0,11±0,03**	0,13±0,03**	0,12±0,02**	-	-	-
	16	0,09±0,02**	0,14±0,03**	0,11±0,02**	0,12±0,02**	-	-	-

^ brak danych dotyczących liczebności poszczególnych grup uniemożliwił obliczenia parametrów MD i NNT/NNH oraz wartości p. * p=0,05; ** p<0,0001.

Analiza wykazała, że **uczestnicy badania leczeni połączeniem buprenorfiny z naloksonem** (w obu analizowanych dawkach) **istotnie statystycznie rzadziej** (p=0,05; dane Autorów publikacji) **stosowali heroinę w ciągu ostatnich 30 dni w porównaniu do osób leczonych metadonem** (w obu analizowanych dawkach) w 16. tygodniu trwania badania [3].

Analiza wykazała również, że wskaźniki uzależnienia od opiatów oraz od narkotyków/leków uległy istotnej statystycznie (p<0,0001; dane Autorów publikacji) redukcji w 8. i w 16. tygodniu trwania badania względem wartości wstępnej przy naborze do badania [3].

5.3. Analiza kliniczna stosowania produktu łączonego: buprenorfina/nalokson (produkt leczniczy Suboxone®) w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych, u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie (porównanie bezpośrednie; I linia leczenia)



Dodatkowo, Autorzy badania [3]-[5] nie stwierdzili istotnych statystycznie różnic ($p=0,08-0,84$) pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do oceny: uzależnienia od alkoholu, kokainy, narkotyków, funkcjonowania w pracy i w rodzinie, stanu prawnego (karalność), medycznego, psychicznego [3].

Kontynuacja badania w fazie otwartej

Uczestnicy, którzy ukończyli badanie [3]-[5], mieli możliwość kontynuowania leczenia w fazie otwartej badania i 90% (63/70 osób) skorzystało z tej możliwości. Jedynie 7 uczestników odmówiło udziału - 6 z nich wycofało się z badania w ciągu 30 dni zmniejszania dawek leków, a 1 kontynuował leczenie podtrzymujące metadonem w innym ośrodku [3].

Tabela 18. Liczba i odsetek uczestników, którzy kontynuowali leczenie po zakończeniu badania w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w dawce 8 mg/dobę+2 mg/dobę lub 16 mg/dobę+4 mg/dobę w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w dawce 45 mg/dobę lub 90 mg/dobę w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [3].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Buprenorfina/nalokson [%]	Grupa kontrolna Metadon [%]	RB [95% CI]* ^	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
Kontynuacja leczenia w fazie otwartej po zakończeniu badania	Buprenorfina/nalokson w dawce 8 mg/dobę+2 mg/dobę vs metadon w dawce 45 mg/dobę				
	94	94	1,00	-	-
	Buprenorfina/nalokson w dawce 8 mg/dobę+2 mg/dobę vs metadon w dawce 90 mg/dobę				
	94	91	1,03	-	-
	Buprenorfina/nalokson w dawce 16 mg/dobę+4 mg/dobę vs metadon w dawce 45 mg/dobę				
	79	94	0,84	-	-
Buprenorfina/nalokson w dawce 16 mg/dobę+4 mg/dobę vs metadon w dawce 90 mg/dobę					
	79	91	0,87	-	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ brak danych dotyczących liczebności poszczególnych grup uniemożliwił obliczenia parametrów RB i NNT/NNH za pomocą programu StatsDirect.

Odsetek uczestników badania, którzy zdecydowali się kontynuować leczenie, był porównywalny ($p>0,05$) we wszystkich analizowanych grupach (buprenorfina/naloksonem w dobowej dawce 8 mg+2 mg lub 16 mg+4 mg oraz metadon w dobowej dawce 45 mg lub 90 mg).

Uczestnicy kontynuowali leczenie przez około pół roku (średnia±SE: 184±19 dni) [3].

Dodatkowe analizy przeprowadzone w ramach badania [3]-[5]

W ramach badania [3]-[5] oceniano również wpływ: seksualnej, fizycznej i emocjonalnej przemocy na ogólne funkcjonowanie uczestników. Wyniki analizy wykazały, że zarówno kobiety, jak i mężczyźni, którzy doświadczyli przemocy mieli więcej problemów psychiatrycznych, alkoholowych i rodzinnych oraz wolniej wracali do zdrowia i w mniejszym odsetku w porównaniu do uczestników, którzy nie doświadczyli przemocy. Wyniki analizy podano wspólnie dla uczestników badania, niezależnie od

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



stosowanego leczenia (połączenie buprenorfiny z naloksonem lub metadon) [4].

Kakko et al. 2007 [6]

Ryzyko nieukończenia udziału w badaniu

W ramach badania [6] oceniano liczbę i odsetek uczestników, którzy nie ukończyli udziału w badaniu.

Tabela 19. Liczba i odsetek uczestników, którzy nie ukończyli udziału w badaniu w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w średniej dawce 29,6 mg/dobę ($\pm 4,7$ mg/dobę) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w średniej dawce 110,0 mg/dobę ($\pm 13,2$ mg/dobę) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [6].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana [^] Buprenorfina/nalokson N=48 [n (%)]	Grupa kontrolna Metadon N=48 [n (%)]	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
Ryzyko nieukończenia udziału w badaniu	11 (22,9)*	10 (20,8)*	1,10 [0,52; 2,32]	>0,05	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. [^] dane dotyczą uczestników zrandomizowanych do grupy badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem, ale część uczestników (20/48) z tej grupy w trakcie badania rozpoczęła leczenie metadonem.

Ryzyko nieukończenia udziału w badaniu było porównywalne ($p > 0,05$) w obu analizowanych grupach (w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem i w grupie kontrolnej otrzymującej metadon).

Ukończenie udziału w badaniu

W ramach badania [6] oceniano liczbę i odsetek uczestników, którzy ukończyli badanie. Oddzielnie przedstawiono również wyniki dla uczestników, którzy ukończyli badanie, leczonych połączeniem buprenorfiny z naloksonem przez cały okres, z wykluczeniem uczestników, którzy w trakcie badania przeszli na leczenie metadonem.

Tabela 20. Liczba i odsetek uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w średniej dawce 29,6 mg/dobę ($\pm 4,7$ mg/dobę) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w średniej dawce 111,0 mg/dobę ($\pm 11,7$ mg/dobę) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [6].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Buprenorfina/nalokson N=48 [n (%)]	Grupa kontrolna Metadon N=48 [n (%)]	RB [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
Ukończenie udziału w badaniu	37 (77,1)*	38 (79,2)*	0,97 [0,78; 1,22]	>0,05	-
	17 (35,4)*/ [^]		0,45 [0,29; 0,65]	<0,05	3 [2; 5]

* wartości obliczone przez autorów analizy. [^] ukończenie udziału w badaniu przez uczestników, którzy byli leczeni wyłącznie produktem łączonym buprenorfina/naloksonem.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



W obu analizowanych grupach (w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem i w grupie kontrolnej otrzymującej metadon) **porównywalny odsetek uczestników ukończył udział w badaniu ($p > 0,05$)**. Jeśli jednak porównany zostanie jedynie odsetek uczestników, którzy przez cały czas trwania badania leczenia byli wyłącznie produktem łączonym buprenorfina/nalokson, z wykluczeniem osób, które w trakcie badania przeszły na leczenie metadonem, wówczas okazuje się, że istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszy odsetek uczestników w grupie badanej ukończył udział w badaniu w porównaniu do grupy kontrolnej leczonej metadonem. Parametr NNH wyniósł 3 co oznacza, że podanie połączenia buprenorfiny z naloksonem zamiast metadonu 3 osobom spowoduje, że 1 z nich nie ukończy udziału w badaniu w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy.

Dodatkowe analizy przeprowadzone w ramach badania [6]

W ramach badania [6] przeprowadzono dodatkowe analizy, których celem było oszacowanie związku między: wiekiem, płcią, okresem przyjmowania heroiny i wskaźnikiem nasilenia uzależnienia (ASI), a ryzykiem, że uczestnicy badania leczeni połączeniem buprenorfiny z naloksonem przejdą na leczenie metadonem. Analizy nie wykazały istotnej statystycznie zależności (odpowiednio: wiek $p = 0,48$, płeć $p = 0,34$, lata przyjmowania heroiny $p = 0,19$, ASI $p = 0,93$) pomiędzy grupą badaną leczoną połączeniem buprenorfiny z naloksonem i grupą kontrolną otrzymującą metadon [6].

Ponadto, odsetek negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność zakazanych opiatów wzrósł istotnie statystycznie ($p = 0,00003$) wraz z czasem trwania badania; dodatkowo nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic ($p = 0,87$; dane Autorów badania) między analizowanymi grupami (grupą badaną leczoną połączeniem buprenorfiny z naloksonem i grupą kontrolną otrzymującą metadon) [6]. Podobne wyniki otrzymano w przypadku negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność benzodiazepin i THC (tetrahydrokannabinolu) - w publikacji nie przedstawiono danych liczbowych [6].

Natomiast, nasilenie problemów związanych z uzależnieniem oceniane za pomocą wskaźnika nasilenia uzależnienia (ASI) zmniejszyło się istotnie statystycznie ($p < 0,000001$) wraz z czasem trwania badania, dodatkowo nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic ($p = 0,90$; dane Autorów badania) między analizowanymi grupami (grupą leczoną połączeniem buprenorfiny z naloksonem i grupą kontrolną otrzymującą metadon) [6]. Istotną statystycznie redukcję nasilenia problemów odnotowano w odniesieniu do problemów związanych ze stosowaniem narkotyków ($p < 0,000001$) oraz problemów związanych z zatrudnieniem ($p < 0,05$) [6]. Zmiany dotyczące innych subskal wchodzących w skład wskaźnika nasilenia uzależnienia (ASI) okazały się nieistotne statystycznie ($p > 0,05$) [6].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Magura et al. 2009 [7], NCT00367302 [8]

Wyniki uzyskane w trakcie leczenia

W ramach badania [7]-[8] oceniano wyniki uzyskane przez uczestników w trakcie leczenia prowadzonego w czasie odbywania przez nich kary więzienia [7].

Tabela 21. Liczba i odsetek uczestników, którzy brali udział w terapii prowadzonej w trakcie odbywania przez nich kary więzienia w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w dawce 12 mg/dobę (mediana dawki przy wyjściu na wolność; zakres: 4-20 mg/dobę;) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w dawce 30 mg/dobę (mediana dawki przy wyjściu na wolność; zakres: 10-70 mg/dobę) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [7].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Buprenorfina/nalokson N=60 [n (%)]	Grupa kontrolna Metadon N=56 [n (%)]	RB/RR [95% CI]*	Wartość p	NNT [95% CI]†
Ukończenie leczenia w więzieniu	49* (82)	42* (75)	1,09 [0,90; 1,34]	>0,05* >0,05**	-
Zgłoszenie się w wyznaczonym ośrodku do dalszego leczenia po wypuszczeniu na wolność [^]	29* (48)	8* (14)	3,38 [1,76; 6,80]	<0,05* <0,001**	3 [3; 3]
Zamiar kontynuacji leczenia po wypuszczeniu na wolność ^{^^}	56* (93)	25* (44)	2,09 [1,60; 2,90]	<0,05* <0,001**	3 [2; 3]
Zgłoszenie się w ośrodku leczenia po wypuszczeniu na wolność ^{^^^}	29* (48)	13* (23)	2,08 [1,24; 3,62]	<0,05* <0,005**	4 [3; 14]
Ponowne skazanie na karę więzienia	24* (40)	28* (50)	RR=0,80 [0,53; 1,20]	>0,05* >0,05**	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. ** wartości podane w publikacji [7]. [^] 7 z 60 uczestników z grupy badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem nie zostało przyporządkowanych do określonych ośrodków leczenia z powodu błędów administracyjnych. ^{^^} 3 uczestników nie odpowiedziało na to pytanie. ^{^^^} 5 uczestników z grupy kontrolnej leczonej metadonem zgłosiło się w ośrodku, w którym leczono buprenorfiną.

W grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem istotnie statystycznie ($p<0,05$) większy odsetek uczestników w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon: zgłosił się do dalszego leczenia w wyznaczonych ośrodkach leczenia uzależnienia po wypuszczeniu na wolność, wyraził zamiar kontynuowania leczenia po wypuszczeniu na wolność oraz zgłosił się do ośrodka leczenia uzależnienia po wypuszczeniu na wolność. Obliczenia wykazały, że podanie produktu łączonego buprenorfiny/nalokson, zamiast metadonu:

- 3 osobom spowoduje, że 1 z nich zgłosi się do dalszego leczenia w wyznaczonym ośrodku leczenia uzależnienia po wypuszczeniu na wolność lub wyrazi zamiar kontynuowania leczenia po wypuszczeniu na wolność,
- 4 osobom spowoduje, że 1 z nich zgłosi się do ośrodka leczenia uzależnienia po wypuszczeniu na wolność,

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



w okresie obserwacji wynoszącym 3 miesiące.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) między obiema analizowanymi grupami (grupa badana leczona połączeniem buprenorfiny z naloksonem i grupa kontrolna otrzymująca metadon) **w odniesieniu do odsetka uczestników, którzy ukończyli leczenie w czasie pobytu w więzieniu oraz ponownie zostali skazani na karę więzienia.**

Ryzyko rezygnacji z udziału w badaniu

W ramach badania [7]-[8] oceniano liczbę i odsetek uczestników, którzy zrezygnowali z udziału w badaniu jeszcze podczas pobytu w więzieniu oraz którzy zrezygnowali z udziału w badaniu po wypuszczeniu na wolność [7].

Tabela 22. Liczba i odsetek uczestników, którzy zrezygnowali z udziału w badaniu w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w dawce 12 mg/dobę (mediana dawki przy wyjściu na wolność; zakres: 4-20 mg/dobę;) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w dawce 30 mg/dobę (mediana dawki przy wyjściu na wolność; zakres: 10-70 mg/dobę) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [7].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Buprenorfina/nalokson N=60 [n (%)]	Grupa kontrolna Metadon N=56 [n (%)]	RR [95% CI]*	Wartość p	NNT [95% CI]*
Ryzyko rezygnacji z udziału w badaniu w trakcie pobytu w więzieniu	2 (3,3)*	9 (16,1)*	0,21 [0,05; 0,80]	<0,05* <0,05**	8 [4; 44]
Ryzyko rezygnacji z udziału w badaniu po wypuszczeniu na wolność	17 (28,3)*	18 (32,1)*	0,88 [0,51; 1,53]	>0,05*	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. ** wartości podane w publikacji [7].

Ryzyko rezygnacji z leczenia w czasie pobytu w więzieniu było istotnie statystycznie mniejsze ($p < 0,05$) w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon. Parametr NNT wyniósł 8 co oznacza, że zastosowanie połączenia buprenorfiny z naloksonem zamiast metadonu spowoduje, że 1 z 8 uczestników nie zrezygnuje z leczenia w czasie pobytu w więzieniu w okresie obserwacji wynoszącym 3 miesiące.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między obiema analizowanymi grupami (grupa badana leczona połączeniem buprenorfiny z naloksonem i grupa kontrolna otrzymująca metadon) **w odniesieniu do odsetka uczestników, którzy zrezygnowali z udziału w badaniu po wypuszczeniu na wolność.**

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Średni czas trwania leczenia w więzieniu był istotnie statystycznie dłuższy w grupie kontrolnej leczonej metadonem i wyniósł 31,8 dni, podczas gdy leczenie w grupie badanej otrzymującej produkt łączony buprenorfina/nalokson trwało 23,2 dni ($p < 0,05$; dane Autorów badania; brak wartości SD lub SE nie pozwolił obliczyć wartości parametru MD) [7].

Tabela 23. Średni czas trwania leczenia w więzieniu w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w porównaniu do grupy kontrolnej leczonej metadonem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [7].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana N=60 mediana (SD)	Grupa kontrolna N=56 mediana (SD)	MD [95% CI]*	Wartość p**
Czas trwania leczenia [dni]	[7]	23,2 (bd.)	31,8 (bd.)	-	$p < 0,05$

Grupa badana: produkt łączony buprenorfina/nalokson. Grupa kontrolna: metadon. Bd. – brak danych. *brak wartości SD lub SE nie pozwolił obliczyć wartości parametru MD. **przepisano z publikacji referencyjnej.

Wyniki uzyskane w trakcie okresu obserwacji

W ramach badania [7]-[8] oceniano również wyniki uzyskane przez uczestników w okresie obserwacji, 3 miesiące po wypuszczeniu na wolność [7].

Tabela 24. Liczba i odsetek uczestników, którzy brali udział w badaniu w okresie obserwacji w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [7].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Buprenorfina/nalokson N=43 [n (%)]	Grupa kontrolna Metadon N=38 [n (%)]	RR [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
Stosowanie heroiny lub opioidów nieprzepisanych na receptę po wypuszczeniu na wolność	23* (53)	25* (66)	0,81 [0,56; 1,17]	$>0,05^*/^{**}$	-
Aresztowanie za przestępstwo przeciw mieniu [^]	11* (26)	7* (18)	1,39 [0,62; 3,19]	$>0,05^*/^{**}$	-
Aresztowanie za posiadanie narkotyków [^]	6* (14)	9* (24)	0,59 [0,24; 1,45]	$>0,05^*/^{**}$	-
Aresztowanie za przestępstwo z użyciem przemocy [^]	0* (0)	0* (0)	-	-	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. ** wartości podane w publikacji [7]. [^] w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem N= 42.

Obie analizowane grupy (grupa badana leczona połączeniem buprenorfiny z naloksonem i grupa kontrolna otrzymująca metadon) **okazały się porównywalnie skuteczne ($p > 0,05$) w odniesieniu do odsetka uczestników, którzy: stosowali heroinę lub opioidy nieprzepisane na receptę po wypuszczeniu na wolność, zostali aresztowania za przestępstwo przeciw mieniu, zostali aresztowania za posiadanie narkotyków.** W żadnej z analizowanych grup

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



uczestnicy nie zostali aresztowani za przestępstwo z użyciem przemocy.

Tabela 25. Średnia liczba dni stosowania zakazanych substancji lub średnia liczba uczestników aresztowanych po wypuszczeniu na wolność w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [7].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Buprenorfina/nalokson N=43 [średnia ± SD]	Grupa kontrolna Metadon N=38 [średnia ± SD]	MD [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
Stosowanie heroiny lub opioidów nieprzepisanych na receptę w ciągu ostatnich 30 dni [dni]	13,70±14,30	14,40±13,40	-0,70 [-6,76; 5,36]	>0,05*/**	-
Aresztowanie po wypuszczeniu na wolność [^] [n]	0,69±0,95	0,71±0,77	-0,02 [-0,40; 0,36]	>0,05*/**	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. ** wartości podane w publikacji [7]. [^] w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem N= 42.

Brak istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między obiema analizowanymi grupami (grupa badana leczona połączeniem buprenorfiny z naloksonem i grupa kontrolna otrzymująca metadon) w zakresie średniej liczby dni stosowania heroiny lub opioidów nieprzepisanych na receptę po wypuszczeniu na wolność oraz średniej liczby uczestników, których aresztowano po wypuszczeniu na wolność.

Saxon et al. 2012 [9], Hser et al. 2014 [10], Potter et al. 2013 [11], Crist et al. 2013 [12], Clarke et al. 2014 [13], Woody et al. 2014 [14], NCT00315341 [15]

Ukończenie udziału w badaniu

W ramach badania [9]-[15] oceniano liczbę i odsetek uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu trwającym 24 tygodnie. Oceny dokonano w populacji ogólnej oraz w populacji uczestników badania, którzy kontynuowali leczenie ponad 30 dni [10].

Tabela 26. Liczba i odsetek uczestników badania w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w porównaniu do grupy kontrolnej leczonej metadonem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [10].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana Buprenorfina/nalokson [n (%)]	Grupa kontrolna Metadon [n (%)]	RB [95% CI]*	Wartość p	NNT [95% CI] [†]
Ukończenie udziału w badaniu	Populacja ogólna	340*/738 (46,1)	392*/529 (74,1)	0,62 [0,57; 0,68]	<0,05* <0,01 [^]	4 [4; 5]
	Populacja uczestników kontynuujących leczenie >30 dni	340*/555 (61,3)	427*/529 (80,8)	0,76 [0,70; 0,82]	<0,05* <0,001 [^]	6 [5; 8]

* wartości obliczone przez autorów analizy. [^] wartości obliczone w publikacji [10], z zastosowaniem testu χ^2 .

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszy odsetek uczestników z grupy badanej leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson ukończył udział w badaniu w porównaniu do grupy kontrolnej leczonej metadonem, zarówno w populacji ogólnej, jak i w populacji uczestników badania kontynuujących leczenie ponad 30 dni. Obliczenia wykazały, że 1 osoba na 4 z populacji ogólnej lub 6 z populacji uczestników kontynuujących leczenie ponad 30 dni, które leczono połączeniem buprenorfiny z naloksonem, zamiast metadonem, nie ukończy udziału w badaniu w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie.

Ponadto, analiza wykazała, że odsetek uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu był większy w grupach leczonych wyższymi dawkami. W grupie badanej leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson odsetek uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu wyniósł: 0-10 mg/dobę – 11,8%, 12-14 mg/dobę – 5,8%, 16-20 mg/dobę – 27,9%, 22-28 mg/dobę – 26,8%, 30-32 mg/dobę – 27,6%. W grupie kontrolnej leczonej metadonem odsetek uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu wyniósł: 0-40 mg/dobę – 8,7%, 41-60 mg/dobę – 15,3%, 61-80 mg/dobę – 23,4%, 81-120 mg/dobę – 35,6%, ≥ 121 mg/dobę – 17,0% [10].

W ramach badania [9]-[15] oceniano również liczbę i odsetek uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu w ramach analizy bezpieczeństwa [9].

Tabela 27. Liczba i odsetek uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w średniej maksymalnej dawce 22,1 mg/dobę ($\pm 8,2$ mg/dobę; mediana: 24 mg/dobę) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w średniej maksymalnej dawce 93,2 mg/dobę ($\pm 42,2$ mg/dobę; mediana: 90 mg/dobę) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [9].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana Buprenorfina/nalokson N=340 [n (%)]	Grupa kontrolna Metadon N=391 [n (%)]	RB [95% CI]*	Wartość P*	NNH [95% CI]*
Ukończenie udziału w badaniu	24. tydzień	335 (98,5)	378 (96,7)	1,02 [1,00; 1,05]	>0,05	-
	28. tydzień	283 (83,2)	339 (86,7)	0,96 [0,90; 1,02]	>0,05	-
	32. tydzień	261 (76,8)	330 (84,4)	0,91 [0,84; 0,98]	<0,05	14 [8; 53]

* wartości obliczone przez autorów analizy.

W grupie badanej leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson istotnie statystycznie mniejszy ($p < 0,05$) odsetek uczestników, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon, ukończył udział w 32. tygodniu badania. Parametr NNH wyniósł 14 co oznacza, że zastosowanie połączenia buprenorfiny z naloksonem zamiast metadonu spowoduje, że 1 z 14 uczestników nie ukończy udziału w badaniu w okresie obserwacji wynoszącym 32 tygodnie.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Nie stwierdzono istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między obiema analizowanymi grupami (grupa badana leczona połączeniem buprenorfiny z naloksonem i grupa kontrolna otrzymująca metadon) w odniesieniu do odsetka uczestników, którzy ukończyli udział w 24. i w 28. tygodniu trwania badania.

Przestrzeganie zaleceń dotyczących leczenia

W ramach badania [9]-[15] oceniono, że 95,4% uczestników przyjmowało leki w 1. tygodniu trwania badania, a 84,4% w 24. tygodniu. W sumie zanotowano 168,3 dawko-lat w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem i 187,4 dawko-lat w grupie kontrolnej otrzymującej metadon [9].

Tabela 28. Przestrzeganie zaleceń dotyczących leczenia przez uczestników badania w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w porównaniu do grupy kontrolnej leczonej metadonem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [9]-[15].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana (dawko-lata)	Grupa kontrolna (dawko-lata)
Przestrzeganie zaleceń dotyczących leczenia	[9]	168,3	187,4

Kontynuacja leczenia w ramach badania (retencja)

W ramach badania [9]-[15] oceniano średni czas kontynuowania leczenia. Oceny dokonano w populacji ogólnej oraz w populacji uczestników badania, którzy kontynuowali leczenie ponad 30 dni [10].

Tabela 29. Średni czas kontynuowania leczenia przez uczestników badania w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w porównaniu do grupy kontrolnej leczonej metadonem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [10].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana Buprenorfina/nalokson Średnia ± SD	Grupa kontrolna Metadon Średnia ± SD	MD [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
Kontynuacja leczenia [dni]	Populacja ogólna	103,8 ± 66,9 [N=738]	141,3 ± 50,8 [N=529]	-37,5 [-44,28; -30,72]	<0,05* <0,01^	-
	Populacja uczestników kontynuujących leczenie >30 dni	133,3 ± 49,2 [N=555]	152,8 ± 34,8 [N=529]	-19,5 [-24,60; -14,40]	<0,05* <0,01^	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ wartości obliczone w publikacji [10], z zastosowaniem testu t.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Uczestnicy z grupy badanej leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson istotnie statystycznie ($p < 0,05$) krócej kontynuowali udział w badaniu w porównaniu do grupy kontrolnej leczonej metadonem, zarówno w populacji ogólnej, jak i w populacji uczestników badania kontynuujących leczenie ponad 30 dni, w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie.

Hazard względny kontynuacji leczenia między grupą leczoną metadonem w porównaniu do grupy leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson oszacowano na 2,65 [95% CI: 2,18; 3,22], zatem **prawdopodobieństwo kontynuacji leczenia było istotnie statystycznie ($p < 0,01$) większe w grupie uczestników leczonych metadonem** [10].

W ramach badania [9]-[15] oceniano również czas trwania kontynuacji leczenia w analizowanych grupach w ramach analizy bezpieczeństwa [9].

Tabela 30. Średni czas trwania kontynuacji leczenia w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w średniej maksymalnej dawce 22,1 mg/dobę ($\pm 8,2$ mg/dobę; mediana: 24 mg/dobę) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w średniej maksymalnej dawce 93,2 mg/dobę ($\pm 42,2$ mg/dobę; mediana: 90 mg/dobę) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [9].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Buprenorfina/nalokson N=740 [średnia \pm SD]	Grupa kontrolna Metadon N=529 [średnia \pm SD]	MD [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
Czas trwania kontynuacji leczenia [tygodnie]	18,50 \pm 12,70	25,80 \pm 10,00	-7,30 [-8,60; -6,00]	<0,05* <0,0001**	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. ** wartości podane w publikacji [9].

Średni czas trwania kontynuacji leczenia (retencja) w grupie badanej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem był istotnie statystycznie ($p < 0,05$) krótszy w porównaniu do grupy kontrolnej leczonej metadonem.

Stosowanie opioidów

Analiza wykazała również, że wzrost dawki leku był negatywnie związany z dalszym stosowaniem opioidów (OR=0,99 [95% CI: 0,98; 0,99], $p < 0,001$). Wśród uczestników leczonych produktem łączonym buprenorfina/nalokson, w porównaniu do osób leczonych metadonem, rzadziej wykrywano w testach toksykologicznych mocz opiaty wraz ze wzrostem dawki o każdy mg (OR=0,98 [95% CI: 0,97; 0,99], $p < 0,001$). Uczestnicy leczeni produktem łączonym buprenorfina/nalokson, w porównaniu do osób leczonych metadonem, rzadziej stosowali opioidy w ciągu pierwszych 9 tygodni leczenia (OR=0,63 [95% CI: 0,52; 0,76], $p < 0,01$) [10].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 31. Stosowanie opioidów przez uczestników badania w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w porównaniu do grupy kontrolnej leczonej metadonem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [10].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana n/N (%)	Grupa kontrolna n/N (%)	OR [95% CI]	Wartość p
Stosowanie opioidów ¹	[10]	-	-	0,99 [0,98; 0,99]	p<0,001
Stosowanie opioidów ²		-	-	0,98 [0,97; 0,99]	p<0,001
Stosowanie opioidów ³		-	-	0,63 [0,52; 0,76]	p<0,01

Grupa badana: produkt łączony buprenorfina/nalokson. Grupa kontrolna: metadon. ¹ Stosowanie opioidów – analiza danych dotyczących wzrostu dawki. ² Stosowanie opioidów – wykrywanie w testach toksykologicznych opatów w moczu wraz ze wzrostem dawki o każdy mg. ³ Stosowanie opioidów w ciągu pierwszych 9 tygodni leczenia.

Rezygnacja z leczenia w ciągu pierwszych 30 dni

W ramach badania [9]-[15] oceniano liczbę i odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia w ciągu pierwszych 30 dni trwania badania [10].

Tabela 32. Liczba i odsetek uczestników badania, którzy zrezygnowali z leczenia w czasie pierwszych 30 dni w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w porównaniu do grupy kontrolnej leczonej metadonem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [10].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Buprenorfina/nalokson N=738 [n* (%)]	Grupa kontrolna Metadon N=529 [n* (%)]	RR [95% CI]*	Wartość p	NNH [95% CI]*
Rezygnacja z leczenia w czasie pierwszych 30 dni	183 (24,8)	44 (8,3)	2,98 [2,20; 4,07]	<0,05* <0,001^	7 [5; 8]

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ wartości obliczone w publikacji [10], z zastosowaniem testu χ^2 .

Istotnie statystycznie (p<0,05) większy odsetek uczestników z grupy badanej leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson, w porównaniu do grupy kontrolnej leczonej metadonem, zrezygnowała z terapii w czasie pierwszych 30 dni. Obliczenia wykazały, że 1 osoba na 7 leczonych połączeniem buprenorfiny z naloksonem, zamiast metadonem, zrezygnuje z leczenia w czasie pierwszych 30 dni w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie.

Rezygnacja z leczenia

W ramach badania [9]-[15] oceniano liczbę i odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia w ciągu 24 tygodni trwania badania [10].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 33. Liczba i odsetek uczestników badania, którzy zrezygnowali z leczenia w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w porównaniu do grupy kontrolnej leczonej metadonem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [10].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana Buprenorfina/nalokson N=398 [n* (%)]	Grupa kontrolna Metadon N=137 [n* (%)]	RR [95% CI]*	Wartość p	NNH/NNT [95% CI]*
Rezygnacja z leczenia z powodu	opuszczenia ≥ 14 dni leczenia	251 (63,1)	94 (68,6)	0,92 [0,81; 1,06]	>0,05*	-
	niechęci do uczestniczenia	102 (25,6)	17 (12,4)	2,07 [1,31; 3,34]	<0,05* <0,001[^]	NNH=8 [6; 18]
	administracyjnego	14 (3,5)	6 (4,4)	0,80 [0,33; 2,00]	>0,05*	-
	przeciwwskazań medycznych	15 (3,8)	5 (3,7)	1,03 [0,40; 2,70]	>0,05*	-
	innych (kara więzienia, przeprowadzka)	16 (4,0)	15 (11,0)	0,37 [0,19; 0,72]	<0,05*	NNT=15 [8; 48]

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ wartości obliczone w publikacji [10], z zastosowaniem testu χ^2 .

Istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większy odsetek uczestników z grupy badanej leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson zrezygnowała z terapii w czasie pierwszych 30 dni, w porównaniu do grupy kontrolnej leczonej metadonem. Obliczenia wykazały, że 1 osoba na 8 leczonych połączeniem buprenorfiny z naloksonem, zamiast metadonem, zrezygnuje z terapii z powodu niechęci do uczestniczenia w badaniu, a 1 osoba na 15 leczonych połączeniem buprenorfiny z naloksonem, zamiast metadonem, zrezygnuje z terapii z innych powodów (kara więzienia, przeprowadzka) w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie.

Nie wykazano istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy w odsetku uczestników z grupy badanej leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson i z grupy kontrolnej leczonej metadonem w odniesieniu do ryzyka rezygnacji z terapii z powodu: opuszczenia ≥ 14 dni leczenia, administracyjnych lub przeciwwskazań medycznych.

Czynnikami związanymi z ryzykiem rezygnacji z udziału w badaniu były: stosowanie produktu łączonego buprenorfina/nalokson (w porównaniu do metadonu HR=1,61 [95% CI: 1,20; 2,15]), niższa dawka leków (produkt łączony buprenorfina/nalokson < 16 mg/dobę i meta don < 60 mg/dobę, HR=3,09 [95% CI: 2,19; 4,37]), interakcja między dawką i lekiem (prawdopodobieństwo rezygnacji z udziału w badaniu u osób leczonych większą dawką produktu łączonego buprenorfina/nalokson było 1,4-rza większe w porównaniu do osób leczonych niższą dawką metadonu), młodszy wiek, pochodzenie latynoskie i stosowanie heroiny lub innych substancji odurzających w trakcie leczenia [10].

Dodatkowe analizy przeprowadzone w ramach badania [9]-[15]

W ramach publikacji [11] oceniano związek między wynikami leczenia z zastosowaniem produktu łączonego buprenorfina/nalokson lub metadonu, a wcześniejszym stosowaniem opioidów: ich rodzajem (heroina, opioidowe leki przeciwbólowe lub heroina i opioidowe leki przeciwbólowe) oraz drogą przyjmowania (dożylna lub inna). Na zakończenie leczenia wykazano, że: opioidy częściej stosowali Afroamerykanie oraz uczestnicy, którzy wcześniej stosowali heroinę i dłużej ją przyjmowali, opioidy rzadziej stosowali uczestnicy uzależnieni od marihuany oraz osoby, które dłużej przyjmowały opioidowe leki przeciwbólowe. Osoby preferujące dożylną drogę przyjmowania narkotyków częściej stosowały opioidy na zakończenie leczenia w porównaniu do uczestników wybierających inne drogi przyjmowania narkotyków. Osoby uzależnione od opioidowych leków przeciwbólowych rzadziej stosowały opioidy na zakończenie leczenia w porównaniu do uczestników uzależnionych od heroiny lub heroiny i opioidowych leków przeciwbólowych. Nie wykazano istotnego statystycznie ($p > 0,05$) wpływu leczenia (produkt łączony buprenorfina/nalokson lub metadonu) na rodzaj przyjmowanych opioidów oraz drogę ich zastosowania.

W publikacjach [12], [13] oceniano związek między genotypem osób uzależnionych od opioidów i skutecznością leczenia produktem łączonym buprenorfina/nalokson lub metadonem.

W ramach publikacji [14] oceniano ryzyko zakażenia wirusem HIV oraz ryzyko podejmowania zachowań seksualnych u osób stosujących produkt łączony buprenorfinę/nalokson lub metadon. Wykazano, że zarówno u pacjentów stosujących buprenorfinę/nalokson, jak i u pacjentów stosujących metadon, ryzyko zakażenia wirusem HIV poprzez iniekcję było znacznie zmniejszone ($p < 0,0008$) w wyniku terapii. Poziom ryzyka infekcji wirusem HIV był porównywalny w obydwu grupach. Ryzyko zachowań seksualnych w grupach stosujących poszczególne opcje terapeutyczne również było porównywalne i znacząco zmniejszone wśród kobiet, natomiast wśród mężczyzn stosujących buprenorfinę/nalokson ryzyko to było podwyższone, a wśród mężczyzn stosujących metadon – obniżone ($p < 0,03$).

Otiashvili et al. 2013 [15], NCT01131273 [16]

Ukończenie leczenia i okresu obserwacji

W ramach badania [15]-[16] oceniano liczbę i odsetek uczestników, którzy ukończyli leczenie w 12. tygodniu trwania badania oraz ukończyli okres obserwacji w 20. tygodniu trwania badania [15].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 34. Liczba i odsetek uczestników badania, którzy ukończyli terapię i okres obserwacji w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w porównaniu do grupy kontrolnej leczonej metadonem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [15].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana Buprenorfina/nalokson N=40 [n (%*)]	Grupa kontrolna Metadon N=40 [n (%*)]	RB [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
Ukończenie	leczenia w 12. tygodniu	35 (57,5)	33 (82,5)	1,06 [0,87; 1,31]	>0,05	-
	obserwacji w 20. tygodniu	33 (82,5)	33 (82,5)	1,00 [0,80; 1,25]	>0,05	-

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Nie wykazano istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic między grupą badaną leczoną produktem łączonym buprenorfina/nalokson i grupą kontrolną leczoną metadonem w zakresie odsetków uczestników, którzy ukończyli leczenie w 12. tygodniu i obserwację w 20. tygodniu trwania badania.

W 20. tygodniu obserwacji 37/66 uczestników otrzymywało leczenie podtrzymujące z zastosowaniem agonisty, 34/66 osób leczono metadonem, a 3/66 uczestników leczono produktem łączonym buprenorfina/nalokson. Ponadto, wykazano w oparciu o wyniki testów toksykologicznych moczu, że istotnie statystycznie mniejszy odsetek uczestników badania kontynuujących leczenie stosowało: zakazane opioidy (5,6% vs 27,6%, $p<0,0001$), buprenorfinę (2,7% vs 13,8%, $p=0,005$), benzodiazepiny (13,5% vs 34,5%, $p<0,001$) lub marihuanę (2,8% vs 20,7%, $p<0,0001$), w porównaniu do osób, które nie kontynuowały leczenia [15].

Czas trwania leczenia

W ramach badania [15]-[16] oceniano liczbę dni, w czasie których uczestnicy kontynuowali leczenie w czasie 12 tygodni trwania badania [15].

Tabela 35. Czas trwania leczenia uczestników w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w porównaniu do grupy kontrolnej leczonej metadonem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [15].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Buprenorfina/nalokson N=40 Średnia ± SD	Grupa kontrolna Metadon N=40 Średnia ± SD	MD [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
Czas trwania leczenia [dni]	88,8 ± 26,6	85,4 ± 34,2	3,4 [-10,03; 16,83]	>0,05* 0,6^	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ wartości obliczone w publikacji referencyjnej [15], z zastosowaniem testu t.

Nie wykazano istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic między grupą badaną leczoną produktem łączonym buprenorfina/nalokson i grupą kontrolną leczoną metadonem w odniesieniu do

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



czasu trwania leczenia.

Udział w sesjach poradnictwa

W ramach badania [15]-[16] oceniano liczbę sesji poradnictwa, w których uczestnicy brali udział [15].

Tabela 36. Liczba sesji poradnictwa, w czasie których uczestnicy badania brali udział w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w porównaniu do grupy kontrolnej leczonej metadonem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [15].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Buprenorfina/nalokson N=40 Średnia ± SD	Grupa kontrolna Metadon N=40 Średnia ± SD	MD [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
Liczba odbytych sesji poradnictwa	13,8 ± 5,4	13,8 ± 5,2	0,0 [-2,32; 2,32]	>0,05* 0,96^	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ wartości obliczone w publikacji referencyjnej [15], z zastosowaniem testu t.

Nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między porównywanymi grupami (grupa badana leczona produktem łączonym buprenorfina/nalokson vs grupa kontrolna leczona metadonem) w zakresie liczby odbytych sesji poradnictwa.

Stosowanie opioidów

W ramach badania [15]-[16] oceniano liczbę pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów lub buprenorfiny w okresie 12 tygodni trwania badania [15].

Tabela 37. Liczba pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów lub buprenorfiny w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w porównaniu do grupy kontrolnej leczonej metadonem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [15].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana Buprenorfina/nalokson NN=431 [nn (%)]	Grupa kontrolna Metadon NN=406 [nn (%)]	RR/ Peto OR [95% CI]*	Wartość p	NNT [95% CI]^
Pozytywny wynik testu toksykologicznego moczu	na obecność opioidów	1 (0,2)	6 (1,5)	0,16 [0,02; 0,99]	<0,05* 0,03^	81 [34; 7082]
	na obecność buprenorfiny	0 (0)	3 (0,7)	Peto OR=0,13 [0,01; 1,22]	>0,05*	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ wartości obliczone w publikacji referencyjnej [15], z zastosowaniem testu χ^2 .

W grupie badanej leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson istotnie statystycznie ($p < 0,05$) rzadziej wykrywano obecność opioidów w teście toksykologicznym moczu w porównaniu do grupy kontrolnej leczonej metadonem w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między grupą badaną leczoną produktem łączonym buprenorfina/nalokson i grupą kontrolną leczoną metadonem w odniesieniu do prawdopodobieństwa wykrycia buprenorfiny w teście toksykologicznym moczu w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni.

W okresie 12 tygodni leczenia w grupie badanej leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson 10,2% (49/480) i w grupie kontrolnej leczonej metadonem 15,4% (74/480) zaplanowanych próbek moczu nie oddano do testów toksykologicznych, a większość z nich (123 próbek) nie oddano z powodu wcześniejszego zakończenia udziału w badaniu [15].

Ponadto, stwierdzono dużą zgodność oszacowaną na 96,7% między raportowanym przez uczestników badania stosowaniem opioidów, a wynikami testów toksykologicznych moczu [15].

W badaniu odnotowano również znaczną redukcję nasilenia głodu narkotykowego w obu porównywanych grupach ($p > 0,05$) [15].

Ryzykowne zachowania

W ramach badania [15]-[16] oceniano liczbę i odsetek uczestników badania, którzy wykazywali ryzykowne zachowania związane z dożywym przyjmowaniem opioidów w ciągu ostatnich 4 tygodni w okresie 12 tygodni leczenia i 20 tygodni obserwacji [15].

Tabela 38. Liczba i odsetek uczestników badania, którzy wykazywali ryzykowne zachowania w związku z dożywym przyjmowaniem opioidów w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w porównaniu do grupy kontrolnej leczonej metadonem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [15].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana Buprenorfina/nalokson [n (%)]	Grupa kontrolna Metadon [n (%)]	RB [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
Nie dzielenie się igłami lub brak dożylnych wstrzyknieć	wartości wstępne	35/40 (87,5)	35/38 (91,2)	0,95 [0,79; 1,13]	>0,05* 1,00 [^]	-
	12. tydzień	34/34 (100)	33/33 (100)	1,00 [infinity; 0]	>0,05* 0,76 [^]	-
	20. tydzień	33/33 (100)	33/33 (100)	1,00 [infinity; 0]	>0,05* 1,00 [^]	-
Nie dzielenie się ang. <i>cooker</i> lub brak dożylnych wstrzyknieć	wartości wstępne	22/40 (55,0)	24/38 (63,2)	0,87 [0,59; 1,27]	>0,05* 0,65 [^]	-
	12. tydzień	34/34 (100)	33/33 (100)	1,00 [infinity; 0]	>0,05* 0,76 [^]	-
	20. tydzień	32/33 (97,0)	32/33 (97,0)	1,00 [0,87; 1,15]	>0,05* 1,00 [^]	-
Nie dzielenie się ang. <i>cotton</i> lub brak dożylnych wstrzyknieć	wartości wstępne	33/40 (82,5)	30/38 (78,9)	1,05 [0,83; 1,33]	>0,05* 0,41 [^]	-
	12. tydzień	34/34 (100)	33/33 (100)	1,00 [infinity; 0]	>0,05* 0,76 [^]	-

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana Buprenorfina/nalokson [n (%)]	Grupa kontrolna Metadon [n (%)]	RB [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
	20. tydzień	33/33 (100)	33/33 (100)	1,00 [infinity; 0]	>0,05* 1,00^	-
Nie dzielenie się narkotykami z użyciem tej samej igły brak dożylnych wstrzyknięć	wartości wstępne	5/40 (12,5)	9/38 (23,7)	0,53 [0,20; 1,37]	>0,05* 0,24^	-
	12. tydzień	34/34 (100)	32/33 (97,0)	1,03 [0,90; 1,17]	>0,05* 0,56^	-
	20. tydzień	28/33 (84,8)	28/33 (84,8)	1,00 [0,79; 1,26]	>0,05* 1,00^	-
Brak ryzykownych zachowań związanych ze wstrzyknięciami lub brak dożylnych wstrzyknięć	wartości wstępne	4/40 (10,0)	9/38 (23,7)	0,42 [0,15; 1,18]	>0,05* 0,10^	-
	12. tydzień	35/35 (100)	32/33 (97,0)	1,03 [0,90; 1,17]	>0,05* 0,31^	-
	20. tydzień	28/33 (84,2)	28/33 (84,8)	1,00 [0,79; 1,26]	>0,05* 1,00^	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ wartości obliczone w publikacji referencyjnej [15] (brak danych jakiego użyto testu statystycznego).

Nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między grupą badaną leczoną produktem łączonym buprenorfina/nalokson i grupą kontrolną leczoną metadonem w odniesieniu do prawdopodobieństwa wystąpienia ryzykownych zachowań takich jak: nie dzielenie się igłami lub brak dożylnych wstrzyknięć, nie dzielenie się ang. *cooker* lub brak dożylnych wstrzyknięć, nie dzielenie się ang. *cotton* lub brak dożylnych wstrzyknięć, nie dzielenie się narkotykami z użyciem tej samej igły brak dożylnych wstrzyknięć, brak ryzykownych zachowań związanych ze wstrzyknięciami lub brak dożylnych wstrzyknięć, zarówno w przypadku wartości wstępnych sprzed okresu leczenia, jak i po jego zakończeniu (12. tydzień) i w okresie obserwacji (20. tydzień).

Ponadto, nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) zmian w czasie trwania badania w częstotliwości występowania ryzykownych zachowań seksualnych, ponieważ około połowy uczestników badania nadal nie stosowało prezerwatyw, a około 1/3 uczestników miało 2 lub 3 partnerów seksualnych w ciągu ostatnich 30 dni [15].

Neumann et al. 2013 [17], NCT00879996 [18]

Ukończenie udziału w badaniu

W ramach badania [17]-[18] oceniano liczbę i odsetek uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu trwającym 24 tygodnie [17].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 39. Liczba i odsetek uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w porównaniu do grupy kontrolnej leczonej metadonem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [17].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Buprenorfina/nalokson N=26 [n (%)]	Grupa kontrolna Metadon N=28 [n (%)]	RB [95% CI]* OR [95% CI]^	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
Ukończenie udziału w badaniu	13 (50)	13 (46,4)	1,08 [0,61; 1,89]* 0,933 [0,324; 2,691]^	>0,05* 1,000^	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ wartości obliczone w publikacji referencyjnej [17], z zastosowaniem test Fisher'a.

Nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między grupą badaną leczoną produktem łączonym buprenorfina/nalokson i grupą kontrolną leczoną metadonem w zakresie odsetków uczestników, którzy ukończyli leczenie po 6 miesiącach trwania badania.

Wśród uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu w grupie leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson było istotnie statystycznie więcej osób z wyrokiem skazującym ($p=0,011$) oraz z liczbą wyroków skazujących ($p=0,04$) w porównaniu do uczestników z grupy kontrolnej leczonej metadonem [17].

W sumie 21 uczestników (38,9%) zakończyło udział w badaniu stosując zaplanowane leczenie, 14 uczestników (25,9%) badania zmieniło leki (z powodu utrzymującego się bólu lub głodu narkotykowego lub występowania działań niepożądanych), a 5 z nich ukończyło udział w badaniu: 2 osoby rozpoczęły leczenie z zastosowaniem produktu łączonego buprenorfina/nalokson, a skończyły terapię metadonem, natomiast 3 osoby rozpoczęły leczenie metadonem, a zakończyły je produktem łączonym buprenorfina/nalokson [17].

Analiza charakterystyk uczestników badania wykazała, że mężczyźni oraz osoby gorzej funkcjonujące istotnie statystycznie rzadziej zmieniały leczenie w trakcie trwania badania ($p=0,035$ i $p=0,022$, odpowiednio). Ponadto, udział w badaniu istotnie statystycznie częściej kończyły osoby: młodsze ($p=0,038$), bez ubezpieczenia zdrowotnego ($p=0,025$), które wcześniej zaczęły stosować opioidy ($p=0,016$), i u których wcześniej wystąpiło uzależnienie od opioidów ($p=0,032$). Dodatkowo, żaden z 7 uczestników, u których potwierdzono stosowanie kokainy nie ukończył udziału w badaniu, a 21 (45,7%) osób, u których nie potwierdzono stosowania kokainy ukończyły udział w badaniu [17].

Ocena nasilenia bólu

W ramach badania [17]-[18] oceniano nasilenie bólu w skali NRS u uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu trwającym 24 tygodnie [17].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 40. Średnia procentowa zmiana nasilenia bólu u uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w porównaniu do grupy kontrolnej leczonej metadonem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [17].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Buprenorfina/nalokson N=13 Średnia % zmiana ± SD	Grupa kontrolna Metadon N=13 Średnia % zmiana ± SD	MD [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
Nasilenie bólu	87,4 ± 33,4	88,6 ± 24,5	-1,2 [-23,72; 21,32]	>0,05* 0,918^	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ wartości obliczone w publikacji referencyjnej [17], z zastosowaniem analizy wariancji.

Nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między porównywanymi grupami (grupa badana leczona produktem łączonym buprenorfina/nalokson vs grupa kontrolna leczona metadonem) w zakresie średniej procentowej zmiany nasilenia bólu w okresie 6 miesięcy leczenia.

Ponadto, uczestnicy badania stwierdzili zmniejszenie nasilenia bólu oszacowane na 12,75% w obu porównywanych grupach względem wartości wstępnych (średnia ± SD: 6,3 ± 1,2) po 6 miesiącach leczenia (średnia ± SD: 5,5 ± 1,9) [17].

Tabela 41. Ocena nasilenia bólu u uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w porównaniu do grupy kontrolnej leczonej metadonem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [18].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Buprenorfina/nalokson N=13 Średnia ± SD	Grupa kontrolna Metadon N=13 Średnia ± SD	MD [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
Nasilenie bólu	5,6 ± 2,5	5,4 ± 1,1	0,2 [-1,28; 1,68]	>0,05* 0,043^	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ wartości obliczone w publikacji referencyjnej [18], z zastosowaniem testu analizy wariancji.

Analiza wykazała istotnie statystycznie ($p < 0,05$) **większe nasilenie bólu w grupie badanej leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w porównaniu do grupy kontrolnej leczonej metadonem** w okresie 6 miesięcy leczenia [18] (obliczenia autorów niniejszej analizy nie wykazały istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy między porównywanymi grupami).

Ocena funkcjonowania

W ramach badania [17]-[18] oceniano w skali NRS funkcjonowanie uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu trwającym 24 tygodnie [17].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 42. Średnia procentowa zmiana funkcjonowania uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w porównaniu do grupy kontrolnej leczonej metadonem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [17].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Buprenorfina/nalokson N=13 Średnia % zmiana ± SD	Grupa kontrolna Metadon N=13 Średnia % zmiana ± SD	MD [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
Ocena funkcjonowania	121,9 ± 63,9	113,8 ± 62,5	8,1 [-40,49; 56,69]	>0,05* 0,787^	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ wartości obliczone w publikacji referencyjnej [17], z zastosowaniem analizy wariancji.

Nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między grupą badaną leczoną produktem łączonym buprenorfina/nalokson i grupą kontrolną leczoną metadonem w odniesieniu do średniej procentowej zmiany w funkcjonowaniu uczestników badania w okresie 6 miesięcy leczenia.

Tabela 43. Ocena funkcjonowania uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w porównaniu do grupy kontrolnej leczonej metadonem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [18].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Buprenorfina/nalokson N=13 Średnia ± SD	Grupa kontrolna Metadon N=13 Średnia ± SD	MD [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
Ocena funkcjonowania	5,3 ± 2,0	5,0 ± 1,7	0,3 [-1,13; 1,73]	>0,05* 0,665^	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ wartości obliczone w publikacji referencyjnej [18], z zastosowaniem analizy wariancji.

Nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między porównywanymi grupami (grupa badana leczona produktem łączonym buprenorfina/nalokson vs grupa kontrolna leczona metadonem) w odniesieniu do oceny funkcjonowania uczestników badania w okresie 6 miesięcy leczenia.

Stosowanie substancji odurzających

W ramach badania [17]-[18] oceniano liczbę i odsetek uczestników stosujących substancje odurzające (opioidy, kokainę, inne substancje, alkohol), którzy ukończyli udział w badaniu trwającym 24 tygodnie. Oceny dokonywano na podstawie wyników testów toksykologicznych moczu oraz w oparciu o informacje otrzymane od uczestników badania [17].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 44. Liczba i odsetek uczestników stosujących substancje odurzające, którzy ukończyli udział w badaniu w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w porównaniu do grupy kontrolnej leczonej metadonem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [17].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana Buprenorfina/nalokson N=13 [n (%)]	Grupa kontrolna Metadon N=13 [n (%)]	RR/ Peto OR [95% CI]* OR [95% CI]^	Wartość p	NNH [95% CI]^
Stosowanie substancji w oparciu o testy toksykologiczne moczu	opioidy	5 (38,5)	2 (15,4)	2,50 [0,68; 10,02]* 0,280 [0,042; 1,878]^	>0,05* 0,371^	-
	kokaina	2 (15,4)	0 (0)	Peto OR=8,03 [0,47; 135,95]*	>0,05* 0,478^	-
	inne	5 (38,5)	5 (38,5)	1,00 [0,38; 2,62]* 1,000 [0,197; 5,068]^	>0,05* 1,000^	-
Stosowanie substancji w oparciu o informacje od uczestników	opioidy	5 (38,5)	0 (0)	Peto OR=10,82 [1,60; 73,24]*	<0,05* 0,039^	3 [2; 10]
	alkohol	4 (30,8)	2 (15,4)	2,00 [0,51; 8,38]* 0,409 [0,060; 2,769]^	>0,05* 0,645^	-
	inne	5 (38,5)	3 (23,1)	1,67 [0,54; 5,46]* 0,480 [0,087; 2,645]^	>0,05* 0,673^	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ wartości obliczone w publikacji referencyjnej [17], z zastosowaniem analizy wariancji.

Istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większy odsetek uczestników z grupy badanej leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w porównaniu do grupy kontrolnej leczonej metadonem stosował opioidy na podstawie informacji pochodzących od samych uczestników badania w okresie 6 miesięcy leczenia. Obliczenia wykazały, że 1 osoba na 3 leczone połączeniem buprenorfiny z naloksonem, zamiast metadonem, będzie stosowała opioidy w czasie trwania terapii w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie w oparciu o informacje zgłaszane przez samych uczestników badania.

Jednak, w oparciu o dane pochodzące z testów toksykologicznych moczu **nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic** między grupą badaną leczoną produktem łączonym buprenorfina/nalokson i grupą kontrolną leczoną metadonem w zakresie stosowania opioidów w okresie 6 miesięcy leczenia.

Nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między porównywanymi grupami (grupa badana leczona produktem łączonym buprenorfina/nalokson vs grupa kontrolna leczona metadonem) w zakresie odsetków uczestników, którzy stosowali kokainę lub inne substancje odurzające, co potwierdzono na podstawie wyników badań toksykologicznych moczu oraz w odniesieniu do odsetków uczestników, którzy stosowali alkohol lub inne substancje odurzające i którzy sami zgłaszali ich użycie w okresie 6 miesięcy leczenia.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



5.3.1.2. Analiza profilu bezpieczeństwa stosowania produktu łączonego: buprenorfina/nalokson (produkt leczniczy Suboxone®) w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie (porównanie bezpośrednie na podstawie wyników randomizowanych badań klinicznych; populacja ogólna; I linia leczenia)

Kamien et al. 2008 [3], Amass et al. 1999 [5] Branstetter et al. 2008 [4]

Ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych

W czasie badania [3]-[5] odnotowano 5 przypadków ciężkich działań niepożądanych, wśród uczestników, których hospitalizowano. Oceniono, że wszystkie przypadki nie były związane z zastosowanym leczeniem. Trzech uczestników hospitalizowano z powodu leczenia ropni powstałych w związku z dożylnym przyjmowaniem heroiny, 1 uczestnika z powodu wysokiego ciśnienia krwi, 1 uczestnika z powodu guza płuca i infekcji ramienia. W grupach leczonych połączeniem buprenorfiny z naloksonem wystąpiło 1 ciężkie działanie niepożądane, a 4 w grupach otrzymujących metadon [3] (ze względu na brak danych dotyczących liczebności poszczególnych grup uczestników w zakresie oceny profilu bezpieczeństwa nie było możliwe przeprowadzenie obliczeń wartości parametru RR z 95% przedziałem ufności i wartości p).

Kakko et al. 2007 [6]

Ryzyko nieukończenia udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych

W ramach badania [6] oceniano liczbę i odsetek uczestników, którzy nie ukończyli udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych.

Tabela 45. Liczba i odsetek uczestników, którzy nie ukończyli udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w średniej dawce 29,6 mg/dobę ($\pm 4,7$ mg/dobę) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w średniej dawce 110,0 mg/dobę ($\pm 13,2$ mg/dobę) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [6].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Buprenorfina/nalokson N=48 [n (%)]	Grupa kontrolna Metadon N=48 [n (%)]	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
Ryzyko nieukończenia udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych	1 [^] (2,1)*	2 [^] (4,2)*	0,50 [0,07; 3,71]	>0,05	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. [^] wycofanie z udziału w badaniu nastąpiło z powodu problemów z oddychaniem w grupie badanej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem oraz z powodu obrzęku kończyn dolnych w grupie leczonej metadonem [6].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Brak istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pomiędzy analizowanymi grupami (grupą badaną leczoną połączeniem buprenorfiny z naloksonem i grupą kontrolną otrzymującą metadon) w odniesieniu do ryzyka nieukończenia udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych.

Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych

W ramach badania [6] oceniano liczbę i odsetek uczestników, u których wystąpiły działania niepożądane.

Tabela 46. Liczba i odsetek uczestników, u których wystąpiły działania niepożądane w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w średniej dawce 29,6 mg/dobę ($\pm 4,7$ mg/dobę) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w średniej dawce 110,0 mg/dobę ($\pm 13,2$ mg/dobę) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [6].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana [^] Buprenorfina/nalokson N=48 [n (%)]	Grupa kontrolna Metadon N=48 [n (%)]	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (ogółem)	9 (18,8)*	9 (18,8)*	1,00 [0,44; 2,26]	>0,05	-
Ból stawów	1 (2,1)*	1 (2,1)*	1,00 [0,11; 9,42]	>0,05	-
Ból mięśni	0 (0)*	1 (2,1)*	Peto OR=0,14 [0,00; 6,82]	>0,05	-
Podwyższone stężenie aminotransferaz	0 (0)*	1 (2,1)*	Peto OR=0,14 [0,00; 6,82]	>0,05	-
Zawroty głowy typu błędnikowego	0 (0)*	1 (2,1)*	Peto OR=0,14 [0,00; 6,82]	>0,05	-
Biegunka	2 (4,2)*	1 (2,1)*	2,00 [0,27; 15,01]	>0,05	-
Zesztywnienie	0 (0)*	1 (2,1)*	Peto OR=0,14 [0,00; 6,82]	>0,05	-
Żółtaczka	0 (0)*	1 (2,1)*	Peto OR=0,14 [0,00; 6,82]	>0,05	-
Ból podbrzusza	1 (2,1)*	1 (2,1)*	1,00 [0,11; 9,42]	>0,05	-
Obrzęk kończyn dolnych	0 (0)*	1 (2,1)*	Peto OR=0,14 [0,00; 6,82]	>0,05	-
Utrata apetytu	1 (2,1)*	0 (0)*	Peto OR=7,39 [0,15; 372,38]	>0,05	-
Bezsenna	1 (2,1)*	0 (0)*	Peto OR=7,39 [0,15; 372,38]	>0,05	-
Wymioty	1 (2,1)*	0 (0)*	Peto OR=7,39 [0,15; 372,38]	>0,05	-
Problemy z oddychaniem ^{^^}	1 (2,1)*	0 (0)*	Peto OR=7,39 [0,15; 372,38]	>0,05	-
Ból głowy	1 (2,1)*	0 (0)*	Peto OR=7,39 [0,15; 372,38]	>0,05	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. [^] dane dotyczą uczestników zrandomizowanych do grupy badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem, ale część uczestników (20/48) z tej grupy w trakcie badania rozpoczęła leczenie metadonem. ^{^^} problemy z oddychaniem wystąpiły podczas stosowania metadonu. W przypadku nie wystąpienia określonego punktu końcowego w jednej z grup, wyniki obliczono za pomocą Peto OR.

W obu analizowanych grupach (w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



naloksonem i w grupie kontrolnej otrzymującej metadon) **porównywalny ($p > 0,05$) odsetek uczestników doświadczał działań niepożądanych ogółem oraz poszczególnych rodzajów działań niepożądanych** (ból stawów, ból mięśni, podwyższonego stężenia aminotransferaz, zawrotów głowy typu błędnikowego, biegunki, zesztywnienia, żółtaczkę, ból podbrzusza, obrzęku kończyn dolnych, utraty apetytu, bezsenności, wymiotów, problemów z oddychaniem, bólu głowy).

W ramach badania [6] **nie odnotowano żadnych ciężkich działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leków** (podanie produktu łączonego buprenorfina/nalokson lub metadonu). Jednego uczestnika badania hospitalizowano po wyskoczeniu z balkonu pod wpływem alkoholu [6].

Magura et al. 2009 [7], NCT00367302 [8]

W ramach badania [7]-[8] oceniano liczbę i odsetek uczestników, którzy zrezygnowali z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych [7].

Tabela 47. Liczba i odsetek uczestników, którzy zrezygnowali z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w średniej dawce 29,6 mg/dobę ($\pm 4,7$ mg/dobę) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w średniej dawce 110,0 mg/dobę ($\pm 13,2$ mg/dobę) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [7].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana [^] Buprenorfina/nalokson N=60 [n (%)]	Grupa kontrolna Metadon N=56 [n (%)]	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
Ryzyko rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych [^]	1 (1,7)*	1 (1,8)*	0,93 [0,10; 8,82]	>0,05	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. [^] w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem rezygnacja nastąpiła z powodu bólu głowy, a w grupie kontrolnej otrzymującej metadon rezygnacja nastąpiła z powodu ciągłego „kiwania się”.

Brak istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pomiędzy analizowanymi grupami (grupą badaną leczoną połączeniem buprenorfiny z naloksonem i grupą kontrolną otrzymującą metadon) w zakresie **ryzyka rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych**.

W ramach badania [7] **nie odnotowano żadnych ciężkich działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leków** (podanie połączenia buprenorfiny z naloksonem lub metadonu). **Nie odnotowano również żadnego przypadku zgonu** w okresie od naboru do badania do zakończenia obserwacji 3 miesiące po wypuszczeniu na wolność. Przy czym nie można było skontaktować się z 30% uczestników badania po ich wypuszczeniu na wolność.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Saxon et al. 2012 [9], Hser et al. 2014 [10], Potter et al. 2013 [11], Crist et al. 2013 [12], Clarke et al. 2014 [13], NCT00315341 [10]

Ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych

W ramach badania [9]-[14] oceniano ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych w analizowanych grupach uczestników [9].

Tabela 48. Liczba i odsetek uczestników, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w średniej maksymalnej dawce 22,1 mg/dobę ($\pm 8,2$ mg/dobę; mediana: 24 mg/dobę) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w średniej maksymalnej dawce 93,2 mg/dobę ($\pm 42,2$ mg/dobę; mediana: 90 mg/dobę) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [9].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Buprenorfina/nalokson N=740 [n (%)]	Grupa kontrolna Metadon N=529 [n (%)]	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych	38 (5,2)	45 (8,7)	0,60 [0,40; 0,91]	<0,05	30 [16; 166]

* wartości obliczone przez autorów analizy.

W grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem istniało istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejsze ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon. Parametr NNT wyniósł 30 co oznacza, że stosowanie produktu łączonego buprenorfina/nalokson zamiast metadonu spowoduje, że u 1 uczestnika spośród 30 nie wystąpi ciężkie działanie niepożądane w okresie obserwacji wynoszącym 32 tygodnie.

W ramach badania [9]-[14] w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem odnotowano 50 ciężkich działań niepożądanych, a w grupie kontrolnej otrzymującej metadon 38 ciężkich działań niepożądanych ($p > 0,05$; obliczenia Autorów badania). Oceniono, że 13 ciężkich działań niepożądanych możliwe, że było związanych z zastosowanym leczeniem (ang. *possibly*), 1 ciężkie działanie niepożądane prawdopodobnie było związane z zastosowanym leczeniem (ang. *probably*), a 3 ciężkie działania niepożądane bez wątplenia były związane z zastosowanym leczeniem, 8 z nich wystąpiło w grupie badanej (nieustępujący ból głowy, ból w klatce piersiowej niezwiązany z problemami z sercem, spontaniczne poronienie, myśli samobójcze, groźby samobójcze, zapalenie pęcherzyka żółciowego, przypadkowe przedawkowanie benzodiazepin, próba samobójstwa poprzez przedawkowanie heroiny) oraz 9 w grupie kontrolnej otrzymującej metadon (przedawkowanie alprazolamu - 2 przypadki, odurzenie narkotykiem wymagające hospitalizacji, hospitalizacja z powodu wymiotów, bradykardia, zmiany w stanie psychicznym, przypadkowe przedawkowanie metadonu, wrzód żołądka, zgon z powodu przypadkowego zastosowania kokainy i metadonu w dużych dawkach)

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



[9].

Zmiany w stężeniu aminotransferaz alaninowej i asparaginowej

W ramach badania [9]-[14] oceniano liczbę i odsetek uczestników, u których stwierdzono lub nie zmiany w stężeniu aminotransferazy alaninowej (ALT) i/lub asparaginowej (AST) po ukończeniu co najmniej 24-tygodniowego okresu leczenia, i dla których były dostępne co najmniej 4 pomiary stężenia aminotransferaz [9].

Tabela 49. Liczba i odsetek uczestników, u których stwierdzono lub nie stwierdzono określone zmiany w stężeniu aminotransferazy alaninowej i/lub asparaginowej w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w średniej maksymalnej dawce 22,1 mg/dobę ($\pm 8,2$ mg/dobę; mediana: 24 mg/dobę) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w średniej maksymalnej dawce 93,2 mg/dobę ($\pm 42,2$ mg/dobę; mediana: 90 mg/dobę) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [9].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana Buprenorfina/nalokson N=340 [n (%)]	Grupa kontrolna Metadon N=391 [n (%)]	RR [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
Pomiary wstępne	Zmiany					
≤2xULN AST i ALT	≤2xULN (brak zmian)	273 (80,3)	306 (78,3)	1,03 [0,95; 1,11]	>0,05*/**	-
	wzrosło >2xULN	43 (12,6)	70 (17,9)	0,71 [0,50; 1,00]	>0,05*/**	-
>2xULN AST i ALT	spadło ≤2xULN i pozostało	11 (2,4)	5 (1,3)	2,53 [0,93; 6,91]	>0,05*/**	-
	nie spadło ≤2xULN lub wzrosło >2x wartości wstępnej	1 (0,2)	2 (0,5)	0,58 [0,08; 4,37]	>0,05*/**	-
	wzrosło >2x wartości wstępnej	9 (2,6)	6 (1,5)	1,73 [0,65; 4,61]	>0,05*/**	-
Ekstremalne zmiany w próbach wątrobowych [^]		9 (2,1)	15 (3,6)	0,69 [0,31; 1,52]	>0,05*	-

ULN (ang. *Upper Limit of Normal*) – górna granica normy. * wartości obliczone przez autorów analizy. ** wartości podane w publikacji [9]. [^] zanotowano maksymalny wzrost stężenia aminotransferazy alaninowej wynoszący od 418 do 6280 IU (ang. *International Unit*; jednostek międzynarodowych) N=15, maksymalny wzrost stężenia aminotransferazy asparaginowej wynoszący od 493 do 6940 IU N=8, maksymalny międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. *International Normalized Ratio*; *NIR*) wynoszący od 3,62 do 5,60 N=7, stężenie bilirubiny bezpośredniej (związanej) od 0,7 do 3,7 mg/dL N=6, stężenie całkowitej bilirubiny od 2,8 do 5,0 mg/dL N=2.

Brak istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między obiema analizowanymi grupami (grupa badana leczona połączeniem buprenorfiny z naloksonem i grupa kontrolna otrzymująca metadon) w odniesieniu do odsetka uczestników, u których: nie doszło do zmiany stężenia aminotransferaz, stężenie aminotransferaz wzrosło ponad 2-krotnie ponad górną granicę normy, stężenie aminotransferaz spadło i utrzymało się 2-krotnie poniżej górnej granicy normy, stężenie aminotransferaz nie spadło 2-krotnie poniżej górnej granicy normy lub wzrosło 2-krotnie powyżej wartości wstępnej przy naborze do badania, stężenie aminotransferaz wzrosło 2-krotnie powyżej wartości wstępnej przy naborze do badania.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Hazard względny (HR) oceniano jedynie w odniesieniu do zmiany stężenia aminotransferaz z wartości co najmniej 2-krotnie niższej od górnej granicy normy ($\leq 2 \times \text{ULN}$) do wartości 2-krotnie przekraczającej górną granicę normy ($> 2 \times \text{ULN}$). Analiza nie wykazała istotnego statystycznie ($p > 0,05$) wpływu stosowanego leku, alkoholu, narkotyków, wielokrotnie używanych igieł lub palenia tytoniu na zmiany stężenia aminotransferaz. W analizie uwzględniono również różnice w charakterystyce populacji dotyczące: stosowania opioidów innych niż heroina, pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność kokainy oraz dożylnego przyjmowania narkotyków. Jedynie zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C miało istotny statystycznie wpływ ($\text{HR} = 2,09$ [95% CI: 1,09; 4,01], $p < 0,05$; obliczenia Autorów badania) na zmiany stężenia aminotransferaz [9].

Uczestnicy z ekstremalnie podwyższonym stężeniem enzymów wątrobowych wykazywali większe prawdopodobieństwo zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B i C oraz częściej zgłaszali stosowanie narkotyków w ciągu ostatnich 4 tygodni w 4. i 8. tygodniu trwania badania (odpowiednio: 3/16 (18,8%) vs 3/423 (0,7%), $p = 0,001$; 38,9% vs 22,2% (mediana), $p = 0,033$; 29,6% vs 11,1% (mediana), $p = 0,034$; obliczenia Autorów badania) w porównaniu do pozostałych uczestników [9].

Tabela 50. Działania niepożądane wśród uczestników badania w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w porównaniu do grupy kontrolnej leczonej metadonem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [9].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana n/N (%)	Grupa kontrolna n/N (%)	RR/OR [95% CI]*	Wartość p**
Zakażenie WZW B lub WZW C	[9]	3/16 (18,8%)	3/423 (0,7%)	-	$p = 0,001$
Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Mediana	Grupa kontrolna Mediana	MD [95% CI]*	Wartość p**
Odsetek pacjentów, którzy po 4 tygodniach leczenia przyznawali się do stosowania narkotyków	[9]	38,9%	22,2%	-	$p = 0,033$
Odsetek pacjentów, którzy po 8 tygodniach leczenia przyznawali się do stosowania narkotyków w ciągu ostatnich 4 tygodni leczenia		29,6%	11,1%	-	$p = 0,034$

Grupa badana: produkt łączony buprenorfina/nalokson. Grupa kontrolna: metadon. *Brak wystarczających danych do obliczenia parametru RR/OR/MD. **Przepisano z publikacji referencyjnej.

Otiashvili et al. 2013 [15], NCT01131273 [16]

W badaniu [15]-[16] istotnie statystycznie większy odsetek uczestników z grupy badanej leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon doświadczył co najmniej 1 działania niepożądanego ($p = 0,003$). Bezsenność, zaparcia i depresja były najczęściej raportowane przez uczestników z obu analizowanych grup, a zaparcia były najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi prawdopodobnie związanymi z zastosowanym leczeniem. W grupie badanej leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson odnotowano 108 działań

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



niepożądanych, a w grupie kontrolnej otrzymującej metadon odnotowano 80 działań niepożądanych. Oceniono, że były łagodne lub umiarkowane w nasileniu, a 10 działań niepożądanych uznano za związane z zastosowanym leczeniem. Nie raportowano żadnych zgonów, przedawkowań, prób samobójczych lub innych ciężkich działań niepożądanych [15].

Tabela 51. Działania niepożądane wśród uczestników badania w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w porównaniu do grupy kontrolnej leczonej metadonem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [15]-[16].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana n/N (%)	Grupa kontrolna n/N (%)	RR/OR [95% CI]*	Wartość p**
Działania niepożądane ogółem	[15]	108/ bd.	80/bd.	-	-
Co najmniej 1 działanie niepożądane		-	-	-	p=0,003
Bezsenna		-	-	-	-
Zaparcia		-	-	-	-
Depresja		-	-	-	-

Grupa badana: produkt łączony buprenorfina/nalokson. Grupa kontrolna: metadon. *Brak wystarczających danych do obliczenia parametru RR/OR. **Przepisano z publikacji referencyjnej.

Neumann et al. 2013 [17], NCT00879996 [18]

W ramach badania [17]-[18] oceniano liczbę i odsetek uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu trwającym 24 tygodnie i w jego trakcie zgłosili działania niepożądane.

Tabela 52. Liczba i odsetek uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu i zgłosili działania niepożądane w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w porównaniu do grupy kontrolnej leczonej metadonem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [17].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Buprenorfina/nalokson N=13 [n (%)]	Grupa kontrolna Metadon N=13 [n (%)]	RR [95% CI]* OR [95% CI]^	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
Działania niepożądane	8 (61,5)	9 (69,2)	0,89 [0,48; 1,61]* 1,125 [0,209; 6,046]^	>0,05* 1,000^	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ wartości obliczone w publikacji referencyjnej [17], z zastosowaniem testu Fisher'a.

Nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między grupą badaną leczoną produktem łączonym buprenorfina/nalokson i grupą kontrolną leczoną metadonem w zakresie odsetków uczestników, którzy zgłosili działania niepożądane w okresie 6 miesięcy leczenia.

Ponadto, nie odnotowano żadnych ciężkich działań niepożądanych oraz poszczególnych działań niepożądanych występujących z częstością $\geq 5\%$ [18].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



5.3.1.3. Podsumowanie analizy klinicznej stosowania produktu łączonego: buprenorfina/nalokson (produkt leczniczy Suboxone®) w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie (porównanie bezpośrednie na podstawie wyników randomizowanych badań klinicznych; populacja ogólna; I linia leczenia)

Ze względu na znaczące różnice między poszczególnymi badaniami dotyczącymi: charakterystyki populacji, dawki produktu łączonego buprenorfina/nalokson lub metadonu, czasu trwania leczenia oraz obserwacji, analizowanych punktów końcowych lub ich definicji, nie było możliwe przeprowadzenie meta-analizy wyników badań (patrz Aneks, rozdział 14.4.).

W zakresie skuteczności klinicznej połączenie buprenorfiny z naloksonem okazało się istotnie statystycznie bardziej skuteczne ($p < 0,05$) względem metadonu w zakresie następujących punktów końcowych:

- redukcji średniej liczby dni stosowania heroiny w ciągu ostatnich 30 dni przed oceną [3],
- większego odsetka uczestników, który zgłosił się do dalszego leczenia w wyznaczonych ośrodkach leczenia uzależnienia po wypuszczeniu na wolność [7],
- większego odsetka uczestników, który wyraził zamiar kontynuowania leczenia po wypuszczeniu na wolność [7],
- większego odsetka uczestników, który zgłosił się do ośrodka leczenia uzależnienia po wypuszczeniu na wolność [7],
- redukcji ryzyka rezygnacji z leczenia w czasie pobytu w więzieniu [7],
- krótszego średniego czasu trwania leczenia w więzieniu [7],
- redukcji stosowania opioidów [10],
- redukcji pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów [15].

Podanie produktu łączonego buprenorfina/nalokson okazało się istotnie statystycznie mniej skuteczne ($p < 0,05$) w porównaniu do metadonu w zakresie następujących punktów końcowych:

- mniejszego odsetka uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu (dotyczy odsetka uczestników, którzy przez cały czas trwania badania leczenia byli wyłącznie połączeniem buprenorfiny z naloksonem, z wykluczeniem osób, które w trakcie badania przeszły na leczenie metadonem) [6],
- mniejszego odsetka uczestników, którzy ukończyli udział w 32. tygodniu badania [9],
- krótszego czasu trwania leczenia [9],
- krótszego czasu trwania leczenia (ogółem i kontynuujących leczenie >30 dni) [10],

- mniejszego odsetka uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu (ogółem i kontynuujących leczenie >30 dni) [10],
- większego odsetka uczestników, którzy zrezygnowali z udziału w badaniu w ciągu pierwszych 30 dni [10].

Połączenie buprenorfiny z naloksonem okazało się porównywalnie skuteczne ($p > 0,05$) względem metadonu w zakresie następujących punktów końcowych:

- odsetka uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu [3],
- abstynencji od opioidów (mierzonej odsetkiem uczestników, którzy osiągnęli negatywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów) [3],
- odsetka uczestników, którzy osiągnęli negatywne wyniki 12 kolejnych testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów [3],
- odsetka uczestników, którzy pomyślnie przeszli fazę indukcji leczenia [3],
- przestrzegania zaleceń dotyczących przyjmowania leków (mierzonego średnią liczbą dawek leków przyjętych przez uczestników) [3],
- stosowania narkotyków/ leków innych od opioidów (mierzonego w testach toksykologicznych moczu na obecność śladów narkotyków/ leków innych od narkotyków opioidowych) [3],
- kontynuacji leczenia (retencji mierzonej czasem trwania leczenia uczestników - średnia i mediana tygodni) [3],
- ogólnego funkcjonowania uczestników badania (mierzonego za pomocą złożonego wskaźnika nasilenia uzależnienia od opiatów i złożonego wskaźnika nasilenia uzależnienia od narkotyków/ leków, oraz oceny uzależnienia od alkoholu, kokainy, narkotyków, funkcjonowania w pracy i w rodzinie, stanu prawnego, medycznego, psychicznego) [3],
- odsetka uczestników, którzy nie ukończyli udziału w badaniu [6],
- odsetka uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu (niezależnie od tego czy przyjmowali leki przypisane im podczas randomizacji czy przeszli z leczenia produktem łączony buprenorfina/nalokson na leczenie metadonem) [6],
- odsetka negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność zakazanych opiatów, benzodiazepin i THC [6],
- nasilenia problemów ocenianego za pomocą wskaźnika nasilenia uzależnienia (ASI) [6],
- odsetka uczestników, którzy ukończyli leczenie w czasie pobytu w więzieniu [7],
- odsetka uczestników, którzy ponownie zostali skazani na karę więzienia [7],
- odsetka uczestników, którzy zrezygnowali z udziału w badaniu po wypuszczeniu na wolność [7],
- odsetka uczestników, którzy stosowali heroinę lub opioidy nieprzepisane na receptę po wypuszczeniu na wolność [7],
- odsetka uczestników, którzy zostali aresztowani za przestępstwo przeciw mieniu [7],
- odsetka uczestników, którzy zostali aresztowani za posiadanie narkotyków [7],

- odsetka uczestników, którzy zostali aresztowani za przestępstwo z użyciem przemocy [7],
- średniej liczby dni stosowania heroiny lub opioidów nieprzepisanych na receptę po wypuszczeniu na wolność [7],
- średniej liczby uczestników, których aresztowano po wypuszczeniu na wolność [7],
- odsetka uczestników, którzy ukończyli z udział w 24. i w 28. tygodniu trwania badania [9],
- odsetka uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu w 12. i w 20. tygodniu trwania badania [15],
- czasu trwania leczenia [15],
- liczby odbytych sesji poradnictwa [15],
- pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność buprenorfiny [15],
- prawdopodobieństwa wystąpienia ryzykownych zachowań takich jak: nie dzielenie się igłami, nie dzielenie się ang. *cooker*, nie dzielenie się ang. *cotton*, nie dzielenie się narkotykami z użyciem tej samej igły, brak ryzykownych zachowań związanych ze wstrzyknięciami lub brak dożylnych wstrzyknięć w 12. i w 20. tygodniu trwania badania [15],
- odsetka uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu [17],
- ocenie nasilenia bólu [17],
- ocenie funkcjonowania [17],
- stosowania opioidów, kokainy lub innych substancji odurzających potwierdzone wynikami testów toksykologicznych moczu [17].

W zakresie profilu bezpieczeństwa podanie produktu łączonego buprenorfina/nalokson istotnie statystycznie ($p < 0,05$) zmniejszyło ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych [9], ale istotnie statystycznie ($p < 0,05$) zwiększało ryzyko wystąpienia co najmniej 1 działania niepożądanego [15] względem metadonu.

Połączenie buprenorfiny z naloksonem było porównywalnie ($p > 0,05$) bezpieczne w porównaniu do metadonu, w zakresie następujących punktów końcowych:

- ryzyka nieukończenia udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych [6], [7],
- odsetka uczestników, którzy doświadczali działań niepożądanych ogółem oraz poszczególnych rodzajów działań niepożądanych (ból stawów, ból mięśni, podwyższonego stężenia aminotransferaz, zawrotów głowy typu błędnikowego, biegunki, zesztywnienia, żółtaczkę, ból podbrzusza, obrzęku kończyn dolnych, utraty apetytu, bezsenności, wymiotów, problemów z oddychaniem, ból głowy) [6],
- odsetka ciężkich działań niepożądanych [9],
- odsetka uczestników, u których: nie doszło do zmiany stężenia aminotransferaz, stężenie aminotransferaz wzrosło ponad 2-krotnie ponad górną granicę normy, stężenie aminotransferaz spadło i utrzymało się 2-krotnie poniżej górnej granicy normy, stężenie aminotransferaz nie spadło

2-krotnie poniżej górnej granicy normy lub wzrosło 2-krotnie powyżej wartości wstępnej przy naborze do badania, stężenie aminotransferaz wzrosło 2-krotnie powyżej wartości wstępnej przy naborze do badania [9],

- odsetków uczestników, którzy zgłosili działania niepożądane [18].

Ponadto, w grupach leczonych połączeniem buprenorfiny z naloksonem wystąpiło 1 ciężkie działanie niepożądane, a 4 w grupach otrzymujących metadon (ze względu na brak danych dotyczących liczebności poszczególnych grup uczestników nie było możliwe przeprowadzenie obliczeń wartości parametru RR z 95% przedziałem ufności i wartości p) w badaniu [3]. W badaniu [9] w grupie leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson wystąpiło 8 ciężkich działań niepożądanych, a w grupie kontrolnej otrzymującej metadon 9 ciężkich działań niepożądanych prawdopodobnie związanych z zastosowanym leczeniem [9].

W grupie badanej leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson odnotowano 108 działań niepożądanych, a w grupie kontrolnej otrzymującej metadon odnotowano 80 działań niepożądanych. Oceniono, że były łagodne lub umiarkowane w nasileniu, a 10 działań niepożądanych uznano za związane z zastosowanym leczeniem. Nie raportowano żadnych przedawkowań lub prób samobójczych [16].

Nie odnotowano poszczególnych działań niepożądanych występujących z częstością $\geq 5\%$ [17].

Należy podkreślić, że nie odnotowano żadnych ciężkich działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leków w 4 badaniach [6], [7], [15], [17] oraz nie raportowano żadnego przypadku zgonu w badaniach [7], [15].

5.3.2. Analiza kliniczna stosowania produktu łączonego: buprenorfina/nalokson (produkt leczniczy Suboxone®) w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie (porównanie bezpośrednie na podstawie wyników nierandomizowanych badań klinicznych; populacja ogólna; I linia leczenia)

Rapeli et al. 2007 [87]

Celem badania było porównanie wpływu leczenia połączeniem buprenorfiny z naloksonem względem metadonu na zdolności poznawcze u osób poddanych leczeniu zastępczemu uzależnienia od opioidów. Badanie przedstawiono w pełnotekstowej publikacji [87].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Uczestników badania podzielono na 3 grupy: grupę badaną leczoną produktem łączonym buprenorfina/nalokson, grupę kontrolną I otrzymującą metadon oraz grupę kontrolną II niepoddaną leczeniu substytucyjnemu (bez uzależniania). Grupy kontrolnej II, w skład której wchodziły osoby nieuzależnione od opioidów i niepoddane leczeniu substytucyjnemu, nie uwzględniono w niniejszej analizie, ponieważ nie odpowiadała ona jej założeniom. Od uczestników badania pobrano próbkę moczu w dniu testów zdolności poznawczych i tydzień wcześniej w celu oceny czy stosowali zakazane substancje. Spośród osób zdrowych z grupy kontrolnej wybrano losowo około 1/3 uczestników grupy i poddano ich testom toksykologicznym moczu na obecność zakazanych substancji. Z udziału w testach zdolności poznawczych wykluczono uczestników badania, u których stwierdzono pozytywny wynik testu toksykologicznego na obecność zakazanych substancji w moczu. Testy zdolności poznawczych przeprowadzono w 3-6 godzin po podaniu leków w ramach terapii zastępczej uzależnienia od opioidów, ponieważ w tym czasie stężenie leków we krwi jest największe. Średnia dobowa dawka produktu łączonego buprenorfina/nalokson wyniosła 15,8 mg+3,9 mg (SD: 3,2 mg+0,8 mg; zakres: 8-24 mg+2-6 mg), a metadonu - 53,4 mg (SD: 18,6 mg, zakres: 30-105 mg). Analizowane w badaniu dawki leków były zgodne z zaleceniami zawartymi w ChPL [194], [473]. Wszyscy uczestnicy badania stosowali również benzodiazepiny [87].

W ramach badania [87] analizowano wpływ terapii substytucyjnej (produkt łączony buprenorfina/nalokson vs metadon) na: uwagę, pamięć roboczą i pamięć werbalną uczestników badania uzależnionych od opioidów.

Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej podano dla populacji PP (brak definicji). W badaniu nie analizowano profilu bezpieczeństwa stosowanych leków. Okres obserwacji w badaniu wyniósł około 3 tygodnie [87].

Rapeli et al. 2009 [88]

Celem badania była ocena wpływu substytucyjnej terapii uzależnienia od opioidów na zdolności poznawcze osób ze współistniejącym uzależnieniem od benzodiazepin. W badaniu porównywano zastosowanie połączenia buprenorfiny z naloksonem względem metadonu oraz z brakiem leczenia. Badanie przedstawiono w pełnotekstowej publikacji [88].

Uczestników badania podzielono na 3 grupy: grupę badaną leczoną połączeniem buprenorfiny z naloksonem, grupę kontrolną I otrzymującą metadon oraz grupę kontrolną II niepoddaną leczeniu substytucyjnemu (bez uzależniania). Grupy kontrolnej II, w skład której wchodziły osoby nieuzależnione od opioidów i niepoddane leczeniu substytucyjnemu, nie uwzględniono w niniejszej analizie, ponieważ nie odpowiadała ona jej założeniom. Każdy uczestnik badania przeszedł test toksykologiczny moczu na obecność substancji uzależniających w dniu testów zdolności poznawczych

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



oraz co najmniej raz w poprzednim miesiącu. Spośród grupy kontrolnej II (nieleczonej substytucyjnie) wylosowano 1/3 uczestników, którzy również przeszli test toksykologiczny moczu na obecność substancji uzależniających. Z testów zdolności poznawczych wykluczono uczestników badania wykazujących objawy odurzenia, którzy zastosowali substancje uzależniające lub dodatkową dawkę leku psychoaktywnego w ciągu ostatnich 24 godzin przed testem. Testy zdolności poznawczych przeprowadzono 3-6 godzin po podaniu leków w ramach terapii zastępczej, ponieważ w tym czasie ich stężenie w surowicy krwi jest największe. Pierwsze testy (test I) zdolności poznawczych przeprowadzono w ciągu pierwszych 2 miesięcy trwania terapii substytucyjnej, a kolejne testy (test II) między 6-9 miesiącem trwania terapii. Średnia dobowa dawka produktu łączonego buprenorfina/nalokson wyniosła 17,3 mg (SD: 3,6 mg; zakres: 12-24 mg; wysokość dawki buprenorfiny) w teście I i 22,7 mg (SD: 2,9 mg; zakres: 16-28 mg; wysokość dawki buprenorfiny) w teście II, a metadonu wyniosła 72,9 mg (SD: 35,2 mg, zakres: 35-150) w teście I i 125,7 mg (SD: 35,8 mg, zakres: 70-180) w teście II [66]. Analizowane w badaniu dawki leków były zgodne z zaleceniami zawartymi w ChPL [194], [473], z wyjątkiem dawek produktu łączonego buprenorfina/nalokson, które w teście II przekroczyły dopuszczalną normę (24 mg/dobę buprenorfiny) [194].

W ramach badania [88] analizowano wpływ terapii substytucyjnej (buprenorfina (N=3)/ produkt łączony buprenorfina/nalokson (N=12) vs metadon (N=13)) na: pamięć roboczą, pamięć werbalną i konsolidację pamięci uczestników badania uzależnionych od opioidów oraz benzodiazepin.

Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej podano dla populacji PP (brak definicji). W badaniu nie analizowano profilu bezpieczeństwa stosowanych leków. Okres obserwacji w badaniu wyniósł około 9 miesięcy [88].

5.3.2.1. Analiza skuteczności klinicznej stosowania produktu łączonego: buprenorfina/nalokson (produkt leczniczy Suboxone®) w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie (porównanie bezpośrednie na podstawie wyników nierandomizowanych badań klinicznych; populacja ogólna; I linia leczenia)

Rapeli et al. 2007 [87]

W ramach badania [87] oceniano:

- uwagę za pomocą testu sprawności uwagi (ang. *Test for Attentional Performance; TAP*) - oszacowano czas reakcji na bodziec wizualny z zastosowaniem sygnału ostrzegawczego lub bez

niego oraz kontrolę uwagi za pomocą selektywnych reakcji na określone bodźce, co mierzono jako czas reakcji i poprawność odpowiedzi,

- pamięć roboczą za pomocą testu kolejności pojawiających się liter i liczb (ang. *Letter-Number-Sequencing task; LNS*) oraz testu PASAT (ang. *Paced Auditory Serial Addition Task*),
- pamięć werbalną za pomocą testów polegających na zapamiętywaniu i przypominaniu zapamiętanych danych osobowych (ang. *Memory for Persons Data; MPD*) lub opowiadania (ang. *Logical Memory; LM*).

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie, w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny i metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 53. Ocena sprawności psychomotorycznej i poznawczej uczestników w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w średniej dobowej dawce 15 mg/dobę+3,9 mg/dobę (±3,2 mg/dobę+0,8 mg/dobę, zakres: 8-24 mg/dobę+2-6 mg/dobę) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w średniej dobowej dawce 53,4 mg/dobę (±18,6 mg/dobę, zakres: 30-105 mg/dobę) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [87].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana Buprenorfina/nalokson N=17 [średnia ± SD]	Grupa kontrolna Metadon N=16 [średnia ± SD]	MD [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]	
Pomiar gotowości uwagi	Czas trwania reakcji prostej [s]	228,00±13,00	257,60±32,10	-29,60 [-46,12; -13,08]	<0,05* <0,01**	-	
	Czas trwania reakcji po usłyszeniu sygnału ostrzegawczego [s]	227,40±17,00	245,60±30,40	-18,20 [-34,87; -1,53]	<0,05* >0,05**	-	
Pomiar kontroli uwagi	Czas trwania reakcji [s]	496,90±65,30 [^]	528,30±82,00	-31,40 [-82,76; 19,96]	>0,05*/**	-	
	Poprawność reakcji [n]	1,20±1,40 [^]	0,60±0,70	0,60 [-0,17; 1,37]	>0,05*/**	-	
Pomiar pamięci roboczej	Test LNS [n]	8,70±1,70	8,80±2,60 ^{^^}	-0,10 [-1,60; 1,40]	>0,05*/**	-	
	Test PASAT [n]	31,30±10,80	34,90±10,60 ^{^^}	-3,60 [-11,03; 3,83]	>0,05*/**	-	
Pomiar pamięci werbalnej	Test MPD [n]	Pierwsza próba	10,60±2,40	10,10±3,00	0,50 [-1,35; 2,35]	>0,05*/**	-
		Suma 2 prób	14,80±0,40	14,60±1,00	0,20 [-0,31; 0,71]	>0,05*/**	-
		Opóźnione przypominanie	14,20±1,00	13,90±1,00	0,30 [-0,38; 0,98]	>0,05*/**	-
	Test LM [n]	Natychmiastowe przypominanie	14,30±3,60	12,50±2,90	1,80 [-0,44; 4,04]	>0,05*/**	-
		Opóźnione przypominanie	13,40±3,30	11,10±4,30	2,30 [-0,31; 4,91]	>0,05*/**	-

* wartości obliczone przez autorów analizy, ** wartości podane w publikacji [87], obliczenia przeprowadzono przy użyciu analizy wariancji, porównanie objęło 3 grupy: leczone produktem łączonym buprenorfina/nalokson lub metadonem oraz grupę kontrolną nieleczoną, która objęła uczestników bez uzależnienia, dodatkowo wykonano porównania wielokrotne między poszczególnymi parami grup za pomocą metody Holm'a. [^] N=16, ^{^^} N=15.

W grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem uczestnicy osiągnęli istotnie statystycznie (p<0,05) lepsze wyniki, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w zakresie pomiarów gotowości uwagi, czyli krótszy czas trwania reakcji na bodziec wizualny, zarówno bez zastosowania sygnału ostrzegawczego, jak i z jego zastosowaniem (obliczenia Autorów publikacji [87] nie wykazały istotnej statystycznie różnicy (p>0,05) pomiędzy grupami w odniesieniu do czasu trwania reakcji po zastosowaniu sygnału ostrzegawczego; różnice w uzyskanych wynikach wynikają z różnic związanych z obliczeniami; w niniejszej analizie porównywano wyłącznie grupę leczoną połączeniem buprenorfiny z naloksonem względem grupy otrzymującej metadon w celu obliczenia parametru MD, natomiast Autorzy badania [87] zastosowali analizę wariancji, w ramach której porównywano 3 uwzględnione w badaniu grupy: buprenorfina/nalokson vs metadon vs grupa kontrolna nieleczona, dodatkowo wykonano porównania wielokrotne między poszczególnymi parami grup za pomocą metody Holm'a).

5.3. Analiza kliniczna stosowania produktu łązonego: buprenorfina/nalokson (produkt leczniczy Suboxone®) w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych, u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie (porównanie bezpośrednie; I linia leczenia)



Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do pozostałych pomiarów sprawności psychomotorycznej i poznawczej uczestników badania.

Dodatkowa analiza *post hoc* objęła uczestników badania, którzy byli uzależnieni nie tylko od opioidów, ale również od benzodiazepin. **W grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem** (N=13, średnia dobową dawką buprenorfiny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem wyniosła 16,3 mg ± 2,9 mg, a ekwiwalent diazepamem 25,6 mg ± 10,1 mg) **uczestnicy osiągnęli istotnie statystycznie lepsze wyniki w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon** (N=13, średnia dobową dawką metadonu wyniosła 54,2 mg ± 18,7 mg, a ekwiwalent diazepamem 28,3 mg ± 18,6 mg), w zakresie **gotowości uwagi oszacowanej za pomocą czasu trwania prostej reakcji** ($p=0,017$; obliczenia Autorów publikacji) **oraz pamięci werbalnej mierzonej za pomocą testu LM** ($p=0,021$; obliczenia Autorów publikacji) [87].

Rapeli et al. 2009 [88]

W badaniu uczestniczyły osoby uzależnione od opioidów oraz od benzodiazepin, a w ramach badania oceniano ich sprawność psychomotoryczną i poznawczą za pomocą następujących testów:

- pamięć roboczą za pomocą testu kolejności pojawiających się liter i liczb (ang. *Letter-Number Sequencing task; LNS*) oraz testu PASAT (ang. *Paced Auditory Serial Addition Task*),
- pamięć werbalną za pomocą testów polegających na zapamiętywaniu i przypominaniu zapamiętanych danych osobowych (ang. *Memory for Persons Data; MPD*) lub opowiadania (ang. *Logical Memory; LM*),
- konsolidację pamięci za pomocą testów MPD i LM po upływie 30 minut oraz po upływie co najmniej 4, a średnio 6 miesięcy, w teście II,
- pamięć subiektywną za pomocą kwestionariusza MCQ (ang. *Memory Complaint Questionnaire; MCQ*), w którym uczestnicy porównywali obecne funkcjonowanie pamięci z wcześniejszym okresem.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie, w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny i metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 54. Ocena sprawności psychomotorycznej i poznawczej uczestników w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w średniej dobowej dawce 17,3 mg/dobę (±3,6 mg/dobę, zakres: 12-24 mg/dobę) w teście I i 22,7 mg/dobę (±2,9 mg/dobę, zakres: 16-28 mg/dobę) w teście II w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w średniej dobowej dawce 72,9 mg/dobę (±35,2 mg/dobę, zakres: 35-150 mg/dobę) w teście I i 125,7 mg/dobę (±35,8 mg/dobę, zakres: 70-180 mg/dobę) w teście II w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [88].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana Buprenorfina/nalokson N=15** [średnia ± SD]	Grupa kontrolna Metadon N=13 [średnia ± SD]	MD [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
Pomiar pamięci roboczej w teście LNS [n]	Test I	8,40±2,30	9,60±2,30	-1,20 [-2,91; 0,51]	>0,05* 0,017 ^	-
	Test II	9,20±2,30	8,60±2,10	0,60 [-1,04; 2,24]	>0,05* 0,023 ^	-
Pomiar pamięci roboczej w teście PASAT [n]	Test I	31,80±10,70^	31,40±9,20	0,40 [-7,05; 7,85]	>0,05* 0,001 ^	-
	Test II	34,10±8,40	31,60±8,60	2,50 [-3,81; 8,81]	>0,05* 0,002 ^	-
Pomiar pamięci werbalnej w teście MPD [n]	Pierwsza próba w teście I	10,80±2,50	10,70±2,60	0,10 [-1,79; 1,99]	>0,05* 0,012 ^	-
	Suma 2 prób w teście I	14,60±0,70	14,90±0,20	-0,30 [-0,69; 0,09]	>0,05* 0,25^	-
Pomiar pamięci werbalnej w teście LM [n]	Test I	15,10±4,30	12,90±2,40	2,20 [-0,44; 4,84]	>0,05* 0,16^	-
	Test II	14,10±3,30	14,20±3,10	-0,10 [-2,48; 2,28]	>0,05* 0,30^	-
Pomiar konsolidacji pamięci w teście LM (po 30 minutach) [n]	Test I	91,70±14,00	91,40±15,30	0,30 [-10,55; 11,15]	>0,05* 0,94^	-
	Test II	93,80±17,10	87,10±14,40	6,70 [-5,12; 18,52]	>0,05* 0,29^	-
Pomiar konsolidacji pamięci w teście MPD (po 30 minutach) [n]	Test I	98,20±6,10	92,80±7,90	5,40 [0,21; 10,59]	<0,05* 0,11^	-
Pomiar konsolidacji pamięci w teście MPD (po 4-8 miesiącach) [n]	Test I	29,80±23,20	22,10±18,10	7,70 [-7,90; 23,30]	>0,05* 0,46^	-
	Test II	82,10±12,90	79,60±10,60	2,50 [-6,33; 11,33]	>0,05* 0,55^	-
Samoocena pamięci za pomocą kwestionariusza MCQ [n]	Test I	26,00±5,40	26,60±5,70	-0,60 [-4,71; 3,51]	>0,05* 0,004 ^	-
	Test II	24,50±6,70	25,60±3,20	-1,10 [-5,09; 2,89]	>0,05* 0,001 ^	-

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



* wartości obliczone przez autorów analizy. ** w grupie znalazły się 3 osoby leczone buprenorfiną. ^ brak danych dla 1 z uczestników uzupełniono w oparciu o wynik z testu I. W publikacji [88] obliczenia przeprowadzono przy użyciu analizy kowariancji z uwzględnieniem zmiennych: czas trwania edukacji i współczynnik inteligencji werbalnej, porównanie objęło 3 grupy: leczone buprenorfiną/naloksonem lub metadonem oraz grupę kontrolną nieleczoną, która objęła uczestników bez uzależnienia; w przypadku testu MPD oraz kwestionariusza MCQ zastosowano analizę wariancji Kruskal-Wallis. W ramach badania przeprowadzono dodatkowe porównania jedynie między grupami leczonymi buprenorfiną/naloksonem lub metadonem, a grupą kontrolną nieleczoną.

Porównanie obu analizowanych grup (grupy leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem oraz grupy kontrolnej otrzymującej metadon) nie wykazało istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie pomiarów sprawności psychomotorycznej i poznawczej uczestników badania, jedynie w teście I pomiaru konsolidacji pamięci w teście MPD (po 30 minutach) wykazało istotną statystycznie poprawę ($p < 0,05$).

Obliczenia Autorów publikacji [88] wykazały istotne statystycznie różnice ($p < 0,05$) w zakresie: pamięci roboczej w teście LNS (test I $p = 0,017$ i test II $p = 0,023$) i PASAT (test I $p = 0,001$ i test II $p = 0,002$), w teście pamięci werbalnej MPD (test I $p = 0,012$) oraz w samoocenie pamięci za pomocą kwestionariusza MCQ (test I $p = 0,004$ i test II $p = 0,001$). Różnice w uzyskanych wynikach wynikają z różnic związanych z obliczeniami; w niniejszej analizie porównywano wyłącznie grupę leczoną połączeniem buprenorfiny z naloksonem względem grupy otrzymującej metadon w celu obliczenia parametru MD, natomiast Autorzy badania [88] zastosowali analizę kowariancji lub analizę wariancji Kruskal-Wallis, w ramach której porównywano 3 uwzględnione w badaniu grupy: buprenorfina/nalokson vs metadon vs grupa kontrolna nieleczona. Należy również podkreślić, że większość istotnych statystycznie różnic między grupami dotyczyło porównania 2 grup uczestników uzależnionych od opioidów i leczonych substytucyjnie względem grupy kontrolnej uczestników badania nieuzależnionych od opioidów i nieleczonych [88].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie, w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny i metadonu. Przegląd systematyczny badań.



5.3.2.2. Analiza profilu bezpieczeństwa stosowania produktu łączonego: buprenorfina/nalokson (produkt leczniczy Suboxone®) w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie (porównanie bezpośrednie na podstawie wyników nierandomizowanych badań klinicznych; populacja ogólna; I linia leczenia)

Rapeli et al. 2007 [87], Rapeli et al. 2009 [88]

W ramach obu badań [87] i [88] nie analizowano profilu bezpieczeństwa stosowanych leków (połączenia buprenorfiny z naloksonem i metadonu).

5.3.2.3. Podsumowanie analizy klinicznej stosowania produktu łączonego: buprenorfina/nalokson (produkt leczniczy Suboxone®) w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie (porównanie bezpośrednie na podstawie wyników nierandomizowanych badań klinicznych; populacja ogólna; I linia leczenia)

Ze względu na znaczące różnice między poszczególnymi badaniami dotyczącymi głównie czasu trwania leczenia oraz obserwacji nie było możliwe przeprowadzenie meta-analizy wyników badań (patrz Aneks, rozdział 14.4.).

W zakresie skuteczności klinicznej połączenie buprenorfiny z naloksonem okazało się istotnie statystycznie bardziej skuteczne ($p < 0,05$) względem metadonu w odniesieniu do pomiarów gotowości uwagi [87] i pomiaru konsolidacji pamięci w teście I MPD (po 30 minutach) [88].

Zastosowanie produktu łączonego buprenorfina/nalokson było porównywalnie skuteczne ($p > 0,05$) względem metadonu w zakresie następujących punktów końcowych:

- pomiaru pamięci roboczej [87], [88],
- pomiaru pamięci werbalnej [87], [88],
- konsolidacji pamięci po 30 minutach w teście LM i po 4-8 miesiącach w teście MPD [88],
- samooceny pamięci za pomocą kwestionariusza MCQ [88].

W ramach obu badań [87] i [88] nie analizowano profilu bezpieczeństwa stosowanych leków tj. połączenia buprenorfiny z naloksonem lub metadonu.

5.4. Analiza kliniczna stosowania produktu łączonego: buprenorfina/nalokson (produkt leczniczy Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie (porównanie bezpośrednie; I linia leczenia)

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano 21 randomizowanych badań klinicznych [20]-[35], [36]-[37], [38]-[45], [46]-[54], [55]-[56], [57]-[59], [60]-[62], [63], [64]-[65], [66]-[72], [73]-[74], [75]-[77], [78]-[81], [82]-[83], [84]-[85], [86], [87]-[88], [89], [90]-[91], [92], [93]-[94], oraz 2 nierandomizowane badania kliniczne [97], [98] porównujące zastosowanie połączenia buprenorfiny z naloksonem w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie, a które włączono do niniejszej analizy. W 18 randomizowanych badaniach klinicznych [20]-[35], [36]-[37], [38]-[45], [46]-[54], [55]-[56], [57]-[59], [60]-[62], [63], [64]-[65], [66]-[72], [73], [75]-[77], [78]-[81], [82]-[83], [84]-[85], [86], [87]-[88], [89] oraz w 2 nierandomizowanych badaniach klinicznych [97], [98] oceniano efektywność kliniczną połączenia buprenorfiny z naloksonem w populacji osób zdrowych, natomiast w 3 randomizowanych badaniach klinicznych [90]-[91], [92], [93]-[94] oceniano efektywność kliniczną ocenianego połączenia w populacji nosicieli wirusa HIV.

Ze względu na znaczące różnice między poszczególnymi badaniami dotyczącymi: celu badania, metodyki przeprowadzenia badania, charakterystyki populacji, dawki połączenia buprenorfiny z naloksonem, czasu trwania leczenia oraz obserwacji, analizowanych punktów końcowych lub ich definicji, nie było możliwe przeprowadzenie meta-analizy wyników badań (patrz Aneks, rozdział 14.4.).

5.4.1. Analiza kliniczna stosowania produktu łączonego: buprenorfina/nalokson (produkt leczniczy Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie (porównanie bezpośrednie na podstawie wyników randomizowanych badań klinicznych; populacja ogólna lub populacja osób zakażonych wirusem HIV; I linia leczenia)

Badanie o akronimie POATS: Weiss et al. 2010 [20], Weiss et al. 2011 [21], Weiss et al. 2011 [22], Potter et al. 2010 [23], Upadhyay et al. 2010 [24]-[25], Dreifuss et al. 2013 [26], Nielsen et al. 2014 [27], Sparenborg et al. 2012 [28], Griffin et al. 2014 [29], McHugh et al. 2014 [30], Weiss et al. 2014

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



[31], McDermott et al. 2015 [32], Potter et al. 2015 [33], NCT00316277 [34]-[35]

Celem badania była ocena efektywności klinicznej połączenia buprenorfiny z naloksonem w leczeniu uzależnienia od przepisanych na receptę opioidowych leków przeciwbólowych w ramach krótkotrwałej (4 tygodnie) lub długotrwałej (12 tygodni) terapii, uzupełnionej o standardowe lub zintensyfikowane poradnictwo dotyczące radzenia sobie z uzależnieniem. Wyniki badania o akronimie POATS (ang. *Prescription Opioid Addiction Treatment Study*) przedstawiono w 12 publikacjach pełnotekstowych [20]-[27], [29]-[33], 1 doniesieniu konferencyjnym [28] oraz na stronach rejestru badań klinicznych [34]-[35]. Wartość dowodowa danych pochodzących z rejestrów badań klinicznych jest z definicji niższa i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych, z tego względu w niniejszym opracowaniu oparto się głównie na wynikach pochodzących z publikacji pełnotekstowych [20]-[27], [29]-[33].

Badanie o akronimie POATS składało się z 2 faz. Faza I objęła 4 tygodnie leczenia połączeniem buprenorfiny z naloksonem (w ciągu pierwszych 14 dni dawkę połączenia buprenorfiny z naloksonem stopniowo zwiększano) oraz 8 tygodni obserwacji (w sumie 12 tygodni). W przypadku ponownego stosowania opioidów, uczestników badania włączano do fazy II. Faza II składała się z 12 tygodni stabilizacji leczenia produktem łączonym buprenorfina/nalokson, 4 tygodni stopniowego zmniejszania dawki leku i 8 tygodni obserwacji (w sumie 24 tygodni). Na początku fazy I uczestników badania zrandomizowano do 2 grup: grupę I objęto standardowym leczeniem uzależnienia w ośrodku podstawowej opieki zdrowotnej przez lekarza, a w grupie II standardowe leczenie połączono z indywidualnym poradnictwem dotyczącym radzenia sobie z uzależnieniem [19]. Większość uczestników badania otrzymała buprenorfinę w dawce 12 mg/dobę pierwszego dnia, a drugiego dnia w dawce 16 mg/dobę, w ciągu kolejnych 14 dni dawkę dostosowywano do indywidualnych potrzeb uczestników. Możliwy zakres dawkowania połączenia buprenorfiny z naloksonem wyniósł 8-32 mg/dobę (wysokość dawki buprenorfiny), podawano je w postaci podjęzykowych tabletek. Analizowane w badaniu dawki produktu łączonego buprenorfina/nalokson, przekraczały wysokość dopuszczalnej dobowej dawki zgodnej z zaleceniami zawartymi w ChPL Suboxone® (24 mg/dobę) [194]. Dopuszczalne było stosowanie dodatkowych leków (np. niesteroidowych leków przeciwzapalnych w terapii bólu stawów, dicyklominy w terapii skurczów podbrzusza, loperamidu przeciw bieguncie). Uczestnicy badania otrzymywali zapas produktu łączonego raz na tydzień z informacją jak go stosować na zakończenie każdej z wizyt kontrolnych. Zastosowany projekt badania miał na celu przedstawienie 2 różnych modeli leczenia: terapii w ramach ośrodka podstawowej opieki zdrowotnej vs terapii w ramach programu leczenia uzależnienia [19]. Standardowe leczenie uzależnienia, dostępne dla wszystkich uczestników badania, obejmowało krótkie, cotygodniowe wizyty u lekarza, w ramach których uczestników informowano o leczeniu farmakologicznym (produktem łączonym buprenorfina/nalokson) i radzeniu sobie z uzależnieniem od opioidów. Wizyty uczestników badania miały na celu kontrolowanie leczenia, zarówno przyjmowania leków jak i przestrzegania

zaleceń dotyczących ich stosowania, dostarczanie koniecznych informacji o uzależnieniu od opioidów i produkcie łączonym (buprenorfina/nalokson) uczestnikom badania oraz zachęcanie ich do wytrwania w abstynencji, do udziału w spotkaniach anonimowych alkoholików, anonimowych narkomanów lub innych grupach wsparcia, do zmiany stylu życia tak, aby łatwiej było pokonać uzależnienie, identyfikacji innych problemów medycznych, skierowaniu do specjalisty w razie potrzeby i aktualizacji informacji dotyczących odczuwania bólu. Lekarze uczestniczący w badaniu byli odpowiednio przeszkoleni i mieli zezwolenie na leczenie buprenorfiną oraz prowadzenie terapii w ramach standardowego leczenia uzależnień. W fazie I pierwsze spotkanie trwało około 1 godziny, a w fazie II 30-60 minut w zależności od potrzeby. Kolejne wizyty trwały około 15-20 minut [19]. Indywidualne poradnictwo obejmowało zachęcanie uczestników do: leczenia, przyjmowania przepisanych leków i wytrwania w abstynencji, uczestniczenia w grupach wsparcia (np. anonimowi narkomani) i zmiany stylu życia prowadzącego do pokonania uzależnienia. W ramach sesji edukowano również uczestników badania w zakresie problemów związanych z uzależnieniem i jego pokonaniem. Oprócz cotygodniowych standardowych wizyt u lekarza, uczestnicy badania odbywali dwie 45-minutowe indywidualne sesje przez pierwsze 4 tygodnie leczenia w fazie I i przez pierwszych 6 tygodni leczenia w fazie II, w kolejnych tygodniach (7.-12. tygodniu) sesje odbywały się 1 raz na tydzień. Sesje prowadziły odpowiednio wyszkolone osoby (np. doradcy, pracownicy społeczni, psycholodzy lub pielęgniarki) [19].

W badaniu [20]-[35] oceniano następujące punkty końcowe z zakresu skuteczności klinicznej:

- odsetek uczestników odnoszących sukces lub porażkę w leczeniu w fazie I badania,
- odsetek uczestników, u których stwierdzono lub u których nie stwierdzono istotnej poprawy w fazie II badania,
- ocena nasilenia głodu narkotykowego (opiodowego) na podstawie skali wizualno-analogowej (ang. *Visual Analog Scales; VAS*),
- ocena nasilenia bólu w oparciu o skalę pomiaru bólu (ang. *Brief Pain Inventory; BPI*),
- ocena nasilenia depresji na podstawie skali pomiaru depresji (ang. *Beck Depression Inventory; BDI*),
- ocena jakości życia w oparciu o kwestionariusz SF-36 (ang. *Short Form 36*),

oraz w ramach dodatkowej analizy:

- morfologiczne i funkcjonalne zmiany w mózgach uczestników badania uzależnionych od opioidów przepisywanych na receptę [15],
- ocena czynników wpływających na efekty leczenia uzależnienia od opioidów [25],
- ocena związku między problemami z indukcją produktu łączonego buprenorfina/nalokson, a stosowanymi wcześniej przepisywanymi na receptę: metadonem, oksykodonem lub hydrokodonem [26],
- ocena związku między współistniejącymi zaburzeniami psychicznymi i schorzeniami, a efektami

leczenia uzależnienia od opioidów [28].

W badaniu oceniano również profil bezpieczeństwa stosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem [19].

Sukces w leczeniu w fazie I zdefiniowano jako stosowanie opioidów co najwyżej 4 razy w miesiącu (zaczynając od 15. dnia terapii), 2 kolejne negatywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów (zaczynając od 15. dnia terapii), ukończenie 4-tygodniowego leczenia i 8-tygodniowego okresu obserwacji bez uczestniczenia w innym leczeniu uzależnienia (z wyjątkiem grup wsparcia), niedostarczenie 1 próbki moczu po 15. dniu terapii. Uczestnicy badania, którzy spełnili powyższe kryteria kończyli udział w badaniu. Natomiast, uczestnicy, którzy ich nie spełnili zostali włączeni do fazy II badania. Istotną poprawę zdefiniowano jako nie stosowanie opioidów w 12. tygodniu badania (ostatniego tygodnia stabilizacji leczenia połączeniem buprenorfiny z naloksonem) i przez co najmniej 2 z poprzednich 3 tygodni. Nie stosowanie opioidów określano na podstawie testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów, brak próbki uznawano za wynik pozytywny testu toksykologicznego moczu [19]. Próbkę moczu zbierano przed rozpoczęciem indukcji leczenia połączeniem buprenorfiny z naloksonem, podczas cotygodniowych wizyt u lekarza w trakcie leczenia i w okresie obserwacji. Próbkę moczu analizowano pod kątem obecności substancji uzależniających: przepisanych na receptę opioidów (np. oksykodonu lub hydrokodonu) oraz zwykle stosowanych narkotyków. Analizę moczu pod kątem śladów produktu łączonego buprenorfina/nalokson przeprowadzono w 10. i 12. tygodniu fazy I oraz w 22. i 24. tygodniu fazy II, w celu oceny czy uczestnicy badania, u których stwierdzono sukces w leczeniu w fazie I i istotną poprawę w fazie II (w okresie, gdy uczestnicy powinni zakończyć stosowanie leku), nadal stosują lek pochodzący z innego źródła niż badanie [19].

Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa podano dla populacji ITT zdefiniowanej jako wszyscy zrandomizowani uczestnicy badania. Okres obserwacji w badaniu wyniósł 12 tygodni dla fazy I i 24 tygodnie dla fazy II [20].

Amass et al. 2011 [31], NCT00604188 [32]

Celem badania było porównanie dwóch strategii indukcji leczenia uzależnienia od opioidów: bezpośredniej za pomocą połączenia buprenorfiny z naloksonem lub pośredniej za pomocą buprenorfiny. Produkt łączony buprenorfina/nalokson stosowano w postaci tabletek podjęzykowych w ramach leczenia podtrzymującego w terapii uzależnienia od opioidów. Badanie opisano w oparciu o pełnotekstową publikację [31] oraz dane z rejestru badań klinicznych [32], należy jednak podkreślić, że wartość dowodowa danych pochodzących z rejestrów badań klinicznych jest z definicji niższa i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych, z tego względu w

niniejszym opracowaniu oparto się głównie na wynikach pochodzących z publikacji pełnotekstowej [31].

Badanie obejmowało 3 fazy: fazę przesiewową (1 tydzień), podwójnie zamaskowaną fazę indukcji (2 dni) i fazę otwartą (26 dni) leczenia. Po zakończeniu fazy otwartej uczestnikom badania proponowano kontynuację leczenia podtrzymującego w lokalnych ośrodkach. W fazie przesiewowej zbierano dane dotyczące medycznej historii uczestników i dane demograficzne oraz przeprowadzano badania lekarskie i badania laboratoryjne. Po zakończeniu fazy przesiewowej uczestników badania zrandomizowano do jednej z dwóch grup: grupy badanej – indukcja leczenia bezpośrednia za pomocą połączenia buprenorfiny z naloksonem, grupy kontrolnej – indukcja leczenia pośrednia za pomocą buprenorfiny, zastępowanej połączeniem buprenorfiny z naloksonem 3. dnia trwania badania (w fazie otwartej). W celu ułatwienia indukcji leczenia, uczestnicy badania musieli spełnić pewne wymagania: nie stosować opioidów przez co najmniej 6 godzin i odczuwać łagodne objawy odstawienia oceniane przez lekarza. Ponadto, każdy uczestnik musiał mieć udokumentowane objawy odstawienia opioidów w oparciu o obiektywną skalę odstawienia opiatów (ang. *Objective Opiate Withdrawal Scale; OOWS*), negatywny wynik testu toksykologicznego moczu na obecność metadonu lub buprenorfiny i zanotowaną datę oraz godzinę ostatniego przyjęcia narkotyku/ leku [31]. Po spełnieniu powyższych wymagań uczestnicy badania rozpoczęli podwójnie zamaskowaną fazę indukcji leczenia i otrzymali pierwszego dnia dawkę 8 mg/dobę buprenorfiny w grupie kontrolnej lub połączenie buprenorfiny z naloksonem (wysokość dawki buprenorfiny) w grupie badanej i placebo, a drugiego dnia - dawkę 16 mg/dobę buprenorfiny w grupie kontrolnej lub połączenia buprenorfina/nalokson w grupie badanej (wysokość dawki buprenorfiny) i placebo. Leki wydawano w ośrodku przez osobę, której zamaskowanie nie dotyczyło. Trzeciego dnia rozpoczęła się faza otwarta badania, w trakcie której wszyscy uczestnicy otrzymali dawkę 16 mg/dobę produktu łączonego buprenorfina/nalokson (wysokość dawki buprenorfiny). W fazie otwartej badania (w dniach 4.-28.) uczestnicy otrzymywali połączenie buprenorfiny z naloksonem, w którym dawka buprenorfiny wynosiła od 8 mg/dobę do maksymalnej dawki dopuszczalnej w poszczególnych krajach, ale nieprzekraczającej 24 mg/dobę. Analizowane w badaniu dawki produktu łączonego buprenorfina/nalokson były zgodne z zaleceniami dotyczącymi dawkowania leku zawartymi w ChPL Suboxone® [194]. Dawkę stopniowo zwiększano pod kontrolą lekarza o 2-8 mg/dobę. Przyjmowanie leku w warunkach domowych możliwe było od 4. dnia trwania badania, a kolejne wizyty w ośrodku miały miejsce w 8., 15., 22., 28. dniu, wtedy też uzupełniano zapasy leku uczestników badania na kolejne dni terapii i oceniano czy stosowana dawka jest odpowiednia [31].

W ramach badania [31]-[32] oceniano następujące punkty końcowe z zakresu skuteczności klinicznej:

- odsetek odpowiedzi na zastosowane leczenie,
- odsetek uczestników badania, których wyniki testów toksykologiczne moczu na obecność opioidów były negatywne,

- odsetek uczestników badania, którzy zgłosili przyjmowanie heroiny w oparciu o skalę pomiaru stosowania substancji (ang. *Substance Use Inventory; SUI*),
- ocenę objawów odstawienia uzyskaną w oparciu o subiektywną skalę objawów odstawienia (ang. *Subjective Opiate Withdrawal Scale; SOWS*),
- ocenę objawów odstawienia osiągniętą na podstawie obiektywnej skali objawów odstawienia (OOWS),
- ocenę nasilenia objawów uzależnienia w oparciu o wskaźnik *ASI-Lite*,
- wskaźnik oceny stosowania się do zaleceń leczenia,
- wskaźnik oceniający kontynuację leczenia (retencję),
- wysokość średniej dobowej dawki leku.

W ramach badania oceniano również profil bezpieczeństwa stosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem, mierzono częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych [31].

Odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako odsetek uczestników badania, którzy otrzymali zaplanowaną dawkę buprenorfiny w produkcie łączonym: buprenorfina/nalokson, wynoszącą 16 mg/dobę 3. dnia trwania badania. Wskaźnik oceny stosowania się do zaleceń leczenia oszacowano jako stosunek liczby dni przyjmowania leku do liczby dni, w których lek powinien zostać przyjęty pomnożony przez 100. Wskaźnik oceniający kontynuację leczenia (retencję) obliczono jako czas trwania terapii podzielony przez 28 i pomnożony przez 100 [31].

Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa podano dla populacji ITT zdefiniowanej jako wszyscy zrandomizowani uczestnicy badania, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku i dostarczyli co najmniej 1 ważną ocenę wyników leczenia. Okres obserwacji w badaniu wyniósł 28 dni [31].

Fiellin et al. 2006 [33], Sullivan et al. 2008 [34], Wang et al. 2010 [35], NCT0023283 [36], Barry et al. 2007 [37], Moore et al. 2007 [38], Fiellin et al. 2008 [39], Sullivan et al. 2010 [40]

Celem badania była ocena skuteczności klinicznej połączenia buprenorfiny z naloksonem stosowanego w ramach standardowego lub zintensyfikowanego leczenia uzależnienia od opioidów w ośrodkach podstawowej opieki zdrowotnej [33]. Badanie przedstawiono w 7 pełnotekstowych publikacjach [33], [34], [35], [37], [38], [39], [40] oraz na stronie internetowej rejestru badań klinicznych [36]. Wartość dowodowa danych pochodzących z rejestrów badań klinicznych jest z definicji niższa i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych, dlatego w niniejszym opracowaniu oparto się na wynikach pochodzących z publikacji pełnotekstowych [33], [34], [35], [37], [38], [39], [40]. Ponadto, w referencji [36] brak jest wyników.

W czasie 2 tygodni fazy indukcji leczenia i stabilizacji (średnio: 14,5 dni, 95% CI: 14,2; 14,8)

uczestnicy badania odwiedzali ośrodek 3 razy na tydzień. W fazie leczenia podtrzymującego, buprenorfinę w połączeniu buprenorfiny z naloksonem w postaci tabletki podjęzykowej stosowano w dawce 16 mg/dobę przez 24 tygodnie trwania badania. Możliwe było stopniowe zwiększenie dawki buprenorfiny w produkcie łączonym buprenorfina/nalokson do 20 mg/dobę, a następnie do 24 mg/dobę w zależności od potrzeby wynikającej ze złego samopoczucia lub dalszego stosowania (przez kolejne 3 tygodnie) zakazanych substancji przez uczestnika badania. Analizowane w badaniu dawki połączenia buprenorfiny z naloksonem były zgodne z zaleceniami dotyczącymi dawkowania leku zawartymi w ChPL Suboxone® [194]. W fazie leczenia podtrzymującego średnia dawka buprenorfiny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem wyniosła $17,5 \pm 2,5$ mg/dobę i była podobna w 3 analizowanych grupach. Po zakończeniu fazy indukcji i stabilizacji, uczestników badania zrandomizowano do 3 grup: grupa I – standardowe leczenie z rozdawaniem zapasu leków 1 raz na tydzień, grupa II – standardowe leczenie z rozdawaniem zapasu leków 3 razy na tydzień, grupa III – zintensyfikowane leczenie z rozdawaniem zapasu leków 3 razy na tydzień. Leki rozdawały pielęgniarki 1 raz lub 3 razy w tygodniu w poniedziałki, środy, piątki. Pielęgniarki 1 raz na tydzień odbywały spotkania z uczestnikami badania, w trakcie których instruowały ich w zakresie stosowanego leczenia uzależnienia. W ramach standardowego leczenia uzależnienia sesje trwały 20 minut i dotyczyły: stosowania narkotyków, sposobów osiągnięcia i utrzymania abstynencji, uczestnictwa w grupach wsparcia, podtrzymywania wysiłków mających na celu ograniczenie spożycia narkotyków lub utrzymania abstynencji oraz wyników cotygodniowych testów toksykologicznych moczu na obecność narkotyków. W ramach zintensyfikowanego leczenia uzależnienia sesje trwały 45 minut i dotyczyły tych samych kwestii poruszanych podczas sesji standardowego leczenia, ale w rozszerzonym ujęciu. Uczestnicy badania odbywali również comiesięczne spotkania z lekarzem, trwające 20 minut. Sesje te dotyczyły zagadnień poruszanych podczas sesji standardowego leczenia, z dodatkowym uwzględnieniem problemów związanych z zatrudnieniem, prawem oraz problemów rodzinnych, społecznych, medycznych, psychicznych, wynikających z uzależnienia [33]. Uczestnicy badania nadal stosujący zakazane substancje (pomimo zwiększenia dawki buprenorfiny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem do 24 mg/dobę) oraz osoby, u których stwierdzono objawy zaburzeń psychicznych (ocenione przez niezależnego psychiatrę) wycofywano z udziału z badania i proponowano im inną opcję leczenia [33].

Uczestników badania oceniano również pod kątem stosowania oksykodonu i metadonu [33].

W badaniu [33]-[40] oceniano następujące punkty końcowe z zakresu skuteczności klinicznej:

- częstość stosowania opioidów zgłaszana przez uczestnika badania,
- odsetek próbek moczu bez śladów obecności opioidów,
- liczba tygodni trwania abstynencji od opioidów zgłaszana przez uczestnika badania (weryfikowana w oparciu o testy toksykologiczne moczu),
- odsetek uczestników badania kontynuujących leczenie (odsetek uczestników, których nie

wycofano z badania, którzy nie opuścili więcej niż 7 dawek leków przez 7 dni lub nie opuścili więcej niż 3 sesji z zakresu poradnictwa),

- liczba dni badania, w których uczestnicy brali udział,
- odsetek próbek moczu bez śladów obecności kokainy,
- zadowolenie uczestnika badania z leczenia w 12. tygodniu trwania badania,
- korzystanie z pomocy ośrodków podstawowej opieki zdrowotnej lub pomocy społecznej,
- przestrzeganie zaleceń dotyczących stosowania leków (w oparciu o dane pochodzące od pielęgniarek i kontrolę ilości leków),

oraz w ramach dodatkowych analiz:

- ocenę występowania zachowań zwiększających ryzyko zakażenia wirusem HIV na podstawie skali oceny ryzyka zakażenia wirusem HIV/zachorowania na AIDS przed rozpoczęciem badania oraz w 12. i 24. tygodniu trwania badania (ang. *AIDS/HIV Risk Inventory; ARI*) [34],
- ocena wpływu wcześniejszego skazania na karę więzienia na skuteczność kliniczną leczenia za pomocą połączenia buprenorfiny z naloksonem w ramach ośrodków podstawowej opieki zdrowotnej [35],
- ocena wpływu wcześniejszego stosowania heroiny lub opioidów przepisywanych na receptę lub stosowania ich obu na skuteczność kliniczną leczenia za pomocą połączenia buprenorfiny z naloksonem w ramach ośrodków podstawowej opieki zdrowotnej [38],
- ocena wpływu wcześniejszego stosowania kokainy na skuteczność kliniczną leczenia za pomocą połączenia buprenorfiny z naloksonem w ramach ośrodków podstawowej opieki zdrowotnej [40].

Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej podano dla populacji ITT (brak definicji). W badaniu nie analizowano profilu bezpieczeństwa. Okres obserwacji w badaniu wyniósł 24 tygodnie [33], a w przypadku części uczestników badania 2-5 lat (w ramach dodatkowej analizy) [39].

Woody et al. 2008 [41], Warden et al. 2012 [42], Meade et al. 2010 [43], Subramaniam et al. 2011 [44], Chakrabarti et al. 2010 [45], Wilcox et al. 2012 [46], Wilcox et al. 2013 [47], Hill et al. 2013 [48], NCT00078130 [49]

Celem badania było porównanie skuteczności klinicznej leczenia za pomocą połączenia buprenorfiny z naloksonem w porównaniu do detoksyfikacji w ramach programu leczenia uzależnienia u osób młodych w wieku 14-21 lat [41]. Badanie przedstawiono w 8 pełnotekstowych publikacjach [41], [42], [43], [44], [45], [46], [47], [48] oraz na stronie rejestru badań klinicznych [49], ponieważ wartość dowodowa danych pochodzących z rejestrów badań klinicznych jest z definicji niższa, nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych, zatem w niniejszym opracowaniu oparto się na wynikach pochodzących z publikacji pełnotekstowych [41], [42], [43], [44], [45], [46], [47], [48]. Ponadto, w referencji [49] brak jest wyników.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Uczestników badania zrandomizowano do 2 grup: grupę kontrolną poddano detoksyfikacji w okresie 14 dni, a grupę badaną podano leczeniu w okresie 12 tygodni połączeniem buprenorfiny z naloksonem w postaci tabletki podjęzykowej. Uczestnicy badania stosujący połączenie buprenorfiny z naloksonem zostali poinstruowani, żeby nie stosowali heroiny lub innych opioidów przez co najmniej 6 godzin, w celu doświadczenia łagodnych lub umiarkowanych objawów odstawienia przed przyjęciem pierwszej dawki leku. Uczestnicy otrzymywali leki w ośrodku przez 5 dni w tygodniu, przez pozostałe dni przyjmowali lek w domu. Pierwsza dawka połączenia buprenorfiny z naloksonem wyniosła 2 mg/dobę + 0,5 mg/dobę. Personel ośrodka obserwował uczestników badania przez 1,5-2 godzin i w razie konieczności dawka buprenorfiny w produkcie łączonym (buprenorfina/nalokson) była zwiększana o 2-6 mg. W drugim dniu uczestnicy badania otrzymywali taką samą dawkę, jak pierwszego dnia, którą można było zmodyfikować w zależności od potrzeb (zmniejszyć lub zwiększyć) i ponownie byli obserwowani przez 1,5-2 godzin, otrzymaną dawkę buprenorfiny w produkcie łączonym (buprenorfina/nalokson) można było zwiększyć o 2-6 mg w razie konieczności. Trzeciego dnia uczestnicy badania otrzymywali taką samą dawkę, jak drugiego dnia i ponownie byli obserwowani przez 1,5-2 godzin, a otrzymaną dawkę buprenorfiny w produkcie łączonym (buprenorfina/nalokson) można było zwiększyć w razie konieczności. Uczestnicy badania z grupy kontrolnej, poddanej detoksyfikacji w ciągu 14 dni, otrzymywali maksymalnie 14 mg/dobę buprenorfiny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem. Uczestnicy badania z grupy badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem otrzymywali maksymalnie 24 mg/dobę buprenorfiny w produkcie łączonym (buprenorfina/nalokson) przez 9 tygodni, a przez kolejne 3 tygodnie dawkę stopniowo zmniejszano. Analizowane w badaniu dawki produktu łączonego (buprenorfina/nalokson) były zgodne z zaleceniami zawartymi w ChPL Suboxone® dotyczącymi dawkowania leku (maksymalna dawka 24 mg/dobę) [194]. Jeśli uczestnik badania opuścił 3 kolejne dawki leku w grupie kontrolnej poddawanej detoksyfikacji przerywano terapię, w grupie badanej uczestnik mógł kontynuować leczenie jeśli nie upłynęło więcej niż 7 dni od przyjęcia ostatniej dawki leku. Uczestnicy z grupy badanej otrzymywali połowę ostatniej dawki buprenorfiny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem i byli obserwowani przez 1,5 godziny, jeśli lek był dobrze tolerowany otrzymywali część lub pozostałą resztę dawki leku. Uczestnikom badania, których wycofano z powodu przerwania leczenia, proponowano kontynuację terapii w formie poradnictwa [41]. Działania niepożądane oceniano 1 raz na tydzień na podstawie parametrów życiowych, stanu uspokojenia (sedacji), objawów odstawienia, stosowania innych leków i efektów niepożądanych w ciągu 12 tygodni leczenia. Podobne oceny przeprowadzono w 6., 9., 12. miesiącu. Badania EKG oraz laboratoryjne prób wątrobowych przeprowadzono przed rozpoczęciem badania i w 4. oraz w 12. tygodniu trwania badania [41]. Uczestnicy badania brali również udział 1 raz na tydzień w indywidualnej oraz w grupowej sesji terapeutycznej lub częściej jeśli zaszła taka konieczność. Sesje terapeutyczne prowadzili licencjonowani terapeuci kliniczni zajmujący się terapią uzależnień lub pracownicy społeczni lub doradcy. W ramach terapii uczestników badania zachęcano do: utrzymywania pozytywnych relacji, przerwania stosowania narkotyków, przyjmowania leków zgodnie z

zaleceniami, radzenia sobie ze stresującymi sytuacjami bez sięgania po narkotyki, uczestniczenia w spotkaniach, unikania sytuacji wiążących się ze stosowaniem narkotyków, edukacji dotyczącej uzależnienia, nagradzania za osiągnięte cele, terapii problemów związanych z uzależnieniem, uczestniczenia w grupach wsparcia w określonej grupie wiekowej [41].

W ramach badania [41]-[49] oceniano następujące punkty końcowe z zakresu:

- skuteczności klinicznej:
 - pozytywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów w 4., 8., 12. tygodniu,
 - odpadnięcie z udziału w badaniu,
 - stosowanie narkotyków zgłaszane przez uczestników badania,
 - dożylne stosowanie narkotyków,
 - rejestracja w ramach innej terapii uzależnienia,
 - stosowanie innych narkotyków,
- profilu bezpieczeństwa:
 - występowanie działań niepożądanych,

oraz w ramach dodatkowych analiz:

- czynniki ryzyka odpadnięcia z udziału w badaniu [42],
- odsetek występowania ryzykownych zachowań seksualnych i związanych ze stosowaniem narkotyków i zakażeniem wirusem HIV oraz wpływ leczenia na ich występowanie [43],
- czynniki predykcyjne abstynencji [44],
- czynniki predykcyjne wpływające na dawkowanie połączenia buprenorfiny z naloksonem [45],
- wpływ czynników kompensacyjnych na ryzyko odpadnięcia z udziału w badaniu [46],
- ocena zgodności informacji pochodzących od uczestników badania w zakresie stosowania substancji uzależniających w trakcie trwania badania i wyników testów toksykologicznych moczu na obecność zakazanych substancji [47],
- ocena wpływu stosowania marihuany na przyjmowanie opioidów [48].

Odpadnięcie z udziału w badaniu zdefiniowano jako nieprzyjęcie 3 kolejnych dawek leku w grupie kontrolnej poddanej detoksyfikacji lub 7 dni w grupie badanej poddanej 12-tygodniowemu leczeniu, nieuczestniczenie w indywidualnej lub grupowej sesji terapeutycznej, trwającej co najmniej 30 minut, w ciągu 14 kolejnych dni, rejestracja w ramach innej terapii uzależnienia, wycofanie się z badania na własną prośbę, skazanie na karę więzienia lub zgon [41].

W okresie obserwacji w czasie wizyt kontrolnych w ośrodku oceniano: stosowanie opioidów, alkoholu, marihuany lub kokainy, zgłaszane przez uczestników badania oraz ustalano czy uczestniczyli w innej terapii uzależnienia. Uczestników wynagradzano pieniężnie za udział w badaniu [41].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa podano dla populacji PP (brak definicji). Okres obserwacji w badaniu wyniósł 6., 9., 12. miesiące [41].

Bell et al. 2007 [50], Bell et al. 2008 [51]

Celem badania była ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) nienadzorowanego i nadzorowanego dawkowania leków (buprenorfiny lub połączenia buprenorfiny z naloksonem) osobom uzależnionym od heroiny. Wyniki badania przedstawiono w 2 pełnotekstowych publikacjach [50], [51].

W ciągu pierwszych 4 dni istniała możliwość wyboru poddania się detoksyfikacji lub leczeniu podtrzymującemu. Uczestników badania przydzielono do 2 grup: w grupie badanej uczestnikom wydawano leki codziennie lub co 2.-3. dzień w specjalistycznym, ambulatoryjnym ośrodku leczenia uzależnienia, a w grupie kontrolnej uczestnikom badania przekazywano zapas leków 1 raz na tydzień i przyjmowali oni je w warunkach domowych. Terapię rozpoczęto stosowaniem buprenorfiny, dopiero 8. dnia leczenia uczestnicy badania otrzymali połączenie buprenorfiny z naloksonem w postaci tabletki podjęzykowej. W grupie badanej uczestnicy stosowali dawkę buprenorfiny w produkcie łączonym (buprenorfina/nalokson) w średniej dawce 11 mg/dobę, natomiast w grupie kontrolnej – w średniej dawce wynoszącej 12 mg/dobę. Zatem, analizowane w badaniu dawki leków były zgodne z zaleceniami zawartymi w ChPL Suboxone® (maksymalna dobowo dawka 24 mg) [194], należy jednak podkreślić, że nie podano zakresu wysokości stosowanych dawek. Wszyscy uczestnicy badania odbywali cotygodniowe spotkania z prowadzącą ich leczenie pielęgniarką, w trakcie których informowali o stosowaniu lub nie heroiny i innych narkotyków oraz oddawali próbkę moczu do testów toksykologicznych. Leczenie trwało 13 tygodni [50]. Uczestnicy, którzy przerwali terapię w ciągu pierwszych 8 dni (lub opuścili kolejne, zaplanowane wizyty w ośrodku) byli usuwani z badania. Po upływie 3 miesięcy leczenia istniała możliwość zmiany grupy, do której uczestnicy zostali przydzieleni na podstawie decyzji lekarza i prowadzącej danego uczestnika pielęgniarki. Uczestnicy z grupy badanej, w której nadzorowano wydawanie leków, mieli możliwość przejścia do grupy kontrolnej nienadzorowanej, z wyjątkiem osób, które w 9.-13. tygodniu leczenia wykazały brak stabilności (głównie dotyczyło to kontynuacji dożylnego przyjmowania narkotyków). Uczestnicy ci mogli kontynuować udział w badaniu, ale w grupie badanej, w której codziennie nadzorowano stosowanie leków [50]. Niestabilne stosowanie narkotyków zdefiniowano jako przyjmowanie heroiny, amfetaminy i/lub kokainy ponad 4 razy na miesiąc, dzienne spożycie alkoholu przekraczające 60 g lub sporadyczne odurzenie benzodiazepinami. Niestabilne warunki mieszkaniowe określono jako brak odpowiednio zabezpieczonych schowków lub obecność w domu dzieci poniżej 4 lat. Niestabilność stanu zdrowia fizycznego lub psychicznego zdefiniowano jako jakiegokolwiek warunki, które mogłyby czynić przyjmowanie leków bez nadzoru niebezpiecznym (np. depresja z myślami samobójczymi, psychoza, niestabilne schorzenie wątroby). Uczestników badania spełniających powyższe kryteria niestabilności

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



włączono do leczenia pod nadzorem, po upływie 3 miesięcy terapii. Uczestnicy z tej grupy kontynuowali cotygodniowe spotkania z prowadzącą ich pielęgniarką, oddawali próbkę moczu do badań toksykologicznych oraz co miesiąc odbywali spotkania z lekarzem do 26. tygodnia terapii [51].

W badaniu [50]-[51] oceniano następujące punkty końcowe z zakresu:

- skuteczności klinicznej:
 - kontynuacja leczenia (retencja) przez 3 miesiące,
 - zmiany w stosowaniu heroiny w trakcie 3 miesięcy,
 - zmiany w stosowaniu innych, nieopiodowych narkotyków,
 - jakość życia i objawy psychologiczne zgłaszane w ciągu 3 miesięcy,
 - stosowanie leków oraz dożylne stosowanie narkotyków,
- profilu bezpieczeństwa:
 - występowanie działań niepożądanych.

Stosowanie heroiny mierzono na podstawie liczby dni, w czasie których uczestnicy badania stosowali heroinę i zgłosili to w ciągu ostatnich 4 tygodni (28 dni) oraz w skali oceniającej skuteczność leczenia uzależnienia od opiatów (ang. *Opiate Treatment Index; OTI*). Wyniki te były weryfikowane w oparciu o dane uzyskane podczas testów toksykologicznych próbek moczu na obecność zakazanych substancji. Jakość życia oceniano w oparciu o kwestionariusz WHOQoL BREF (ang. *World Health Organization Quality of Life-BREF*) co 2 tygodnie, a objawy psychologiczne oceniano w oparciu o skalę oceniającą nasilenie depresji, niepokoju i stresu (ang. *Depression, Anxiety and Stress Scales-21; DASS21*) co tydzień [50]-[51].

Po ukończeniu 3-miesięcznego leczenia, część uczestników badania kontynuowało terapię przez kolejne 3 miesiące [51].

Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa podano dla populacji ITT lub PP (brak definicji). Okres obserwacji w badaniu wyniósł 3 miesiące [50].

Amass et al. 2001 [52], Amass et al. 1999 [53], NCT00000327 [54]

Celem badania było porównanie skuteczności klinicznej połączenia buprenorfiny z naloksonem i preferencji uczestników w odniesieniu do przekazywania im leków co dzień lub 3 razy na tydzień oraz przyjmowanych w ośrodku lub w domu [52]. Badanie przedstawiono w pełnotekstowej publikacji [52], doniesieniu konferencyjnym [53] i na stronie internetowej rejestru badań klinicznych [54]. Wartość dowodowa doniesień konferencyjnych/ abstraktów/ posterów czy danych pochodzących z rejestrów badań klinicznych jest z definicji niższa i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych, dlatego w niniejszym opracowaniu oparto się głównie na wynikach

pochodzących z publikacji pełnotekstowej [52], ale z uwzględnieniem wyników zawartych w referencji [53]. Natomiast, w referencji [54] brak jest wyników.

Uczestników badania zrandomizowano do 3 grup: w grupie I uczestnicy otrzymywali codziennie 1 tabletkę połączenia buprenorfiny z naloksonem w ośrodku, w grupie II uczestnicy otrzymywali leki 3 razy na tydzień (w poniedziałki, środy – po 2 tabletki oraz piątki po 3 tabletki, a w przypadku opuszczenia którejś z wizyt w ośrodku nie mogli otrzymać leku w inny dzień) i przyjmowali je na miejscu w ośrodku, w grupie III uczestnicy otrzymywali leki 3 razy na tydzień, 1 dawkę przyjmowali na miejscu w ośrodku (w poniedziałki, środy i piątki), a pozostałe dawki zabierali do domu (w poniedziałki i środy otrzymywali 1 tabletkę leku, a w piątki 2 tabletki, które zabierali do domu i przyjmowali w kolejnych dniach). Badanie trwało 11 tygodni [52]. Wszystkich uczestników badania poddano szybkiej 2-dniowej fazie indukcji leczenia. Pierwszego dnia uczestnicy badania otrzymali 1 mL podjęzykowego roztworu zawierającego 2 mg/dobę buprenorfiny. Drugiego dnia uczestnicy otrzymali 1 tabletkę podjęzykową zawierającą 8 mg/dobę buprenorfiny. Trzeciego dnia leczenia uczestnicy badania otrzymali połączenie buprenorfiny z naloksonem w postaci tabletki podjęzykowej zawierającej 8 mg/dobę buprenorfiny + 2 mg/dobę naloksonu i kontynuowali terapię przez 14 dni (do 16. dnia) w celu stabilizacji. Analizowane w badaniu dawki produktu łączonego (buprenorfina/nalokson) były zgodne z zaleceniami dotyczącymi dawkowania leku zawartymi w ChPL Suboxone® [194]. W 17. dniu trwania badania uczestników przydzielono do 1 z 3 grup, leczenie w ramach poszczególnych schematów dawkowania trwało 21 dni. Badanie przeprowadzono w układzie naprzemiennym, zatem każdy uczestnik badania doświadczył różnych schematów przyjmowania leku [52]. Próbkę moczu zbierano 3 razy w tygodniu (w poniedziałki, środy i piątki) przed przyjęciem dawki leku i oceniano pod kątem obecności śladów opioidów. Próbkę moczu oceniano również na obecność śladów metabolitów kokainy, amfetaminy, benzodiazepin, barbituranów i kanabinoidów 1 raz na tydzień, w wybrany losowo dzień. Ustalone dopuszczalne stężenia graniczne wyniosły: 300 ng/mL w przypadku opioidów i metabolitów kokainy, 200 ng/mL - benzodiazepin i barbituranów, 50 ng/mL – kanabinoidów, 1000 ng/mL – amfetaminy. Niedostarczenie próbki moczu uznawano za pozytywny wynik testu toksykologicznego. W dniach zbierania próbek moczu, oceniano również wydychane powietrze pod kątem obecności alkoholu. Uczestnicy badania mieli zakaz wstępu do ośrodka w stanie odurzenia [52]. Uczestnikom, którzy nie ukończyli badania proponowano poddanie się detoksyfikacji za pomocą buprenorfiny (polegającej na stopniowej redukcji dawki leku o 2 mg/dobę do zupełnego zaprzestania stosowania buprenorfiny) lub przejście do programów leczenia podtrzymującego w ramach terapii uzależnienia od opioidów za pomocą metadonu lub LAAM (lewo- α -acetylmefadol) w tym ośrodku lub w innym. Uczestników wycofywano z badania, jeśli opuścili 3 kolejne dni stosowania leku i/lub jeśli nie dostarczyli próbki moczu w ciągu 5 kolejnych wizyt w ośrodku [52]. Dodatkowo, uczestnicy brali udział w cotygodniowych sesjach indywidualnej, standaryzowanej (ang. *manualized*) terapii behawioralnej, prowadzonych przez wykwalifikowanego terapeutę przez cały okres trwania badania. Uczestnicy mogli

również brać udział w cotygodniowych sesjach grupowych. W ramach sesji terapeutycznych koncentrowano się na udzieleniu pomocy uczestnikom badania w zmianie stylu życia, problemach związanych z pracą, kontaktach w obrębie rodziny oraz aktywnością społeczną i wypoczynkową oraz edukowano ich w zakresie zagrożeń związanych z zachorowaniem na AIDS [52].

Oceny dokonane przez samych uczestników gromadzono przed przyjęciem dawki leku w ostatni dzień poszczególnych schematów dawkowania leków. Uczestnicy dokonywali oceny schematów dawkowania leków, w których brali udział, w oparciu o skalę wizualno-analogową (VAS). Ostatniego dnia badania oceniano preferencje uczestników względem wszystkich schematów dawkowania leków [52].

Uczestników badania sklasyfikowano w III kategoriach:

- uczestnicy, których utracono z badania – zdefiniowano ich jako osoby, które przerwały leczenie w trakcie 16-dniowej fazy wstępnej,
- uczestnicy, którzy nie ukończyli leczenia – określono ich jako osoby, które ukończyły fazę wstępną badania, ale przerwali leczenie podczas ekspozycji na 1 z 3 schematów dawkowania leku,
- uczestnicy, którzy ukończyli leczenie – zdefiniowano ich jako osoby, które ukończyły całe badanie [52].

W ramach badania oceniano w zakresie skuteczności klinicznej odsetek poszczególnych kategorii uczestników [52]-[54].

Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej podano dla populacji PP (brak definicji). W badaniu nie oceniano profilu bezpieczeństwa leku. Okres obserwacji w badaniu wyniósł 11 tygodni [52].

Amass et al. 2000 [55], Kamien et al. 1998 [56], NCT00000326 [57]

Celem badania było porównanie skuteczności klinicznej stosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem codziennie lub co 2. dzień w leczeniu uzależnienia od opioidów [55]. Badanie opisano w pełnotekstowej publikacji [55] oraz w doniesieniu konferencyjnym [56] i na stronie internetowej rejestru badań klinicznych [57]. Ze względu na to, że wartość dowodowa doniesień konferencyjnych/ abstraktów/ posterów oraz danych pochodzących z rejestrów badań klinicznych jest z definicji niższa, nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych, zatem w niniejszym opracowaniu oparto się głównie na wynikach pochodzących z publikacji pełnotekstowej [55], ale z uwzględnieniem wyników zawartych w doniesieniu konferencyjnym [56]. Natomiast, w referencji [57] brak jest wyników.

Badanie rozpoczęło się 2-dniową fazą szybkiej indukcji leczenia buprenorfiną. Pierwszego dnia 29 uczestników badania otrzymało dawkę 4 mg/dobę buprenorfiny + 1 mg/dobę naloksonu w postaci

tabletek podjęzykowych. Drugiego dnia uczestnicy otrzymali dawkę 4 mg/dobę buprenorfiny + 2 mg/dobę naloksonu. Z powodu skarg 7 (24%) z pierwszych 29 uczestników włączonych do badania na wciąż odczuwane objawy odstawienia 2. dnia fazy indukcji połączenia buprenorfiny z naloksonem, w przypadku kolejnych 18 uczestników włączonych do badania zmieniono procedurę i zastosowano w fazie indukcji buprenorfinę, zamiast połączenia buprenorfiny z naloksonem. Po zmianie procedury jedynie 2 (11%) z 18 uczestników badania skarżyło się na wciąż odczuwane objawy odstawienia 2. dnia fazy indukcji. W ciągu kolejnych 14 dni (3.-16. dzień trwania badania) uczestnicy badania otrzymywali 2 tabletki: jedną zawierającą połączenie buprenorfiny z naloksonem i drugą zawierającą placebo, w celu stabilizacji uczestników w fazie wstępnej leczenia. Wysokość dawki leku była zamaskowana dla uczestników badania i nie wiedzieli oni, do której grupy dawkowania (codziennego vs co drugi dzień) ich przydzielono [55]. Główna część badania rozpoczęła się 17. dnia, wówczas uczestników badania przyporządkowano do 1 z 3 grup różniących się schematem dawkowania połączenia buprenorfiny z naloksonem: grupa I – dawka 8 mg/ 24 godziny, grupa II – dawka 8 mg/ 48 godzin, grupa III – dawka 16 mg/ 48 godzin. Analizowane w badaniu dawki produktu łączonego (buprenorfina/nalokson) były zgodne z zaleceniami zawartymi w ChPL Suboxone® [194]. W grupie I uczestnicy badania otrzymywali lek codziennie w ośrodku, w grupie II uczestnikom podawano lek co drugi dzień na przemian z placebo, w grupie III uczestnicy otrzymywali podwójną dawkę leku co drugi dzień na przemian z placebo. Każdy uczestnik badania stosował lek w każdym z analizowanych schematów dawkowania w losowej kolejności. Czas trwania badania wyniósł 11 tygodni: 2 tygodnie fazy wstępnej i po 3 tygodnie każdy z testowanych schematów dawkowania [55]. Uczestnicy byli wynagradzani za udział w badaniu w celu wzmocnienia motywacji zachowania abstynencji i kontynuowaniu wizyt w ośrodku. Wynagrodzenie było zróżnicowane, ponieważ uczestnicy otrzymywali pieniądze za: obecność w ośrodku, przyjęcie dawki leku i wypełnienie kwestionariusza oraz za negatywny wynik testu toksykologicznego moczu na obecność opioidów. Za 3 kolejne negatywne wyniki testów toksykologicznych moczu i 7 dni kontynuacji leczenia otrzymywali premię [55]. Uczestnikom, którzy nie ukończyli badania proponowano poddanie się detoksyfikacji za pomocą buprenorfiny (polegającej na stopniowej redukcji dawki leku o 2 mg/dobę do zupełnego zaprzestania stosowania buprenorfiny) lub przejście do programów leczenia podtrzymującego w ramach terapii uzależnienia od opioidów za pomocą metadonu lub LAAM (lewo- α -acetylmetylodol) w tym ośrodku lub w innym. Uczestników wycofywano z badania, jeśli opuścili 3 kolejne dni stosowania leku i/lub jeśli nie dostarczyli próbki moczu w ciągu 5 kolejnych wizyt w ośrodku [55]. Próbki moczu gromadzono 3 razy w tygodniu (w poniedziałki, środy i piątki) przed przyjęciem dawki leku i oceniano pod kątem obecności śladów opioidów. Próbki moczu oceniano również na obecność śladów metabolitów kokainy, amfetaminy, benzodiazepin, barbituranów i kanabinoidów 1 raz na tydzień, w wybrany losowo dzień. Ustalone dopuszczalne stężenia graniczne wyniosły: 300 ng/mL w przypadku opioidów i metabolitów kokainy, 200 ng/mL - benzodiazepin i barbituranów, 50 ng/mL – kanabinoidów, 1000 ng/mL – amfetaminy. Niedostarczenie próbki moczu uznawano za pozytywny wynik testu toksykologicznego. W

dniach zbierania próbek moczu, oceniano również wydychane powietrze pod kątem obecności alkoholu. Uczestnicy badania mieli zakaz wstępu do ośrodka w stanie odurzenia [55]. Uczestnicy badania brali również udział w cotygodniowych sesjach indywidualnej, standaryzowanej terapii behawioralnej, które były prowadzone przez wykwalifikowanego terapeutę przez cały okres trwania badania. Uczestnicy mogli dodatkowo brać udział w cotygodniowych grupowych sesjach terapeutycznych. W ramach sesji koncentrowano się na udzieleniu pomocy uczestnikom badania w: zmianie stylu życia, problemach związanych z pracą, kontaktach w obrębie rodziny oraz aktywnością społeczną i wypoczynkową oraz edukowano ich w zakresie zagrożeń związanych z zachorowaniem na AIDS [55]. Oceny dokonane przez samych uczestników badania oraz przez personel ośrodka zbierano codziennie przed przyjęciem dawki leku. Uczestnicy uzupełniali: skalę przymiotnikową (ang. *Adjective Rating Scale; ARS*), 6 skal wizualno-analogowych (VAS), kwestionariusz ARCI dotyczący oceny nasilenia uzależnienia (ang. *Addiction Research Center Inventory; ARCI*) oraz kwestionariusz dotyczący oceny schematów dawkowania leków. Pielęgniarki (nieznające schematów dawkowania u poszczególnych uczestników badania) również uzupełniały skale, w oparciu o które oceniały objawy odstawienia oraz efekty działania opioidów u poszczególnych osób. Codziennie przed przyjęciem dawki leku uczestnikom badania robiono zdjęcia źrenicy i mierzono ich średnicę [55].

Uczestników badania sklasyfikowano w III kategoriach:

- uczestnicy, których utracono z badania – zdefiniowano ich jako osoby, które przerwały leczenie w trakcie 16-dniowej fazy wstępnej,
- uczestnicy, którzy nie ukończyli leczenia – określono ich jako osoby, które ukończyły fazę wstępną badania, ale przerwali leczenie podczas ekspozycji na 1 z 3 schematów dawkowania leku,
- uczestnicy, którzy ukończyli leczenie – zdefiniowano ich jako osoby, które ukończyły całe badanie [55].

W ramach badania oceniano w zakresie skuteczności klinicznej odsetek poszczególnych kategorii uczestników [55]-[57].

Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej podano dla populacji PP (brak definicji). W badaniu nie oceniano profilu bezpieczeństwa leku. Okres obserwacji w badaniu wyniósł 11 tygodni [55].

Gunderson et al. 2010 [58]

Celem badania było porównanie skuteczności klinicznej połączenia buprenorfiny z naloksonem stosowanej w okresie indukcji pod nadzorem lub bez nadzoru w leczeniu podtrzymującym w ramach terapii uzależnienia od opioidów w ośrodku podstawowej opieki zdrowotnej. Wyniki badania opisano w pełnotekstowej publikacji [58].

Uczestników badania zrandomizowano do 2 grup: w grupie badanej uczestnikom wydawano leki w

ośrodka i na miejscu je przyjmowali, a w grupie kontrolnej uczestnicy zrealizowali sami recepty i przyjmowali leki w warunkach domowych. Połączenie buprenorfiny z naloksonem stosowano w postaci tabletki podjęzykowej [58]. Uczestników badania poinstruowano, żeby nie stosowali opioidów przez 16 godzin przed rozpoczęciem fazy indukcji leczenia. Leczenie prowadzono w ośrodku podstawowej opieki zdrowotnej, przez przeszkolonego w stosowaniu buprenorfiny lekarza internistę. W grupie kontrolnej, indukcję połączenia buprenorfiny z naloksonem rozpoczęto bez nadzoru, poza gabinetem lekarskim, po poinstruowaniu uczestników badania w zakresie stosowania leków i wypełnieniu przez nich skali SOWS, oceniającej subiektywne objawy odstawienia. Uczestnicy otrzymali recepty na około 16 tabletek produktu łączonego buprenorfina/nalokson w dawce 2 mg/ 0,5 mg, mieli przyjąć 1-2 tabletki leku po co najmniej 16 godzinach od przyjęcia ostatniej dawki opioidów, gdy ocena objawów odstawienia wyniosła co najmniej 17 w skali SOWS. W grupie badanej indukcję połączenia buprenorfiny z naloksonem rozpoczęto pod nadzorem, zgodnie z wytycznymi, z wykorzystaniem skali SOWS i COWS. W tej grupie lek był przechowywany w ośrodku i wydawany uczestnikom przez personel ośrodka. Fazę indukcji rozpoczynano 1-2 tabletkami leku, gdy objawy odstawienia opioidów uczestnicy badania ocenili na co najmniej 17 w skali SOWS, a personel ocenił na co najmniej 8 w skali COWS. Możliwe było zwiększenie dawki leku, w razie konieczności. Uczestnik opuszczał ośrodek po zmniejszeniu się objawów odstawienia. Dawkę leku dostosowywano do nasilenia objawów odstawienia i głodu narkotykowego oraz występowania działań niepożądanych [58]. Uczestników poinstruowano, żeby pierwszego dnia badania nie przekroczyli dawki buprenorfiny wynoszącej 16 mg w połączeniu buprenorfiny z naloksonem. Większość uczestników przyjmowało dawki buprenorfiny w produkcie łączonym (buprenorfina/naloksonem) w zakresie 12-16 mg/dobę, maksymalną dopuszczalną dawką leku było 32 mg/dobę. Analizowane w badaniu dawki połączenia buprenorfiny z naloksonem mogły zatem przekroczyć dopuszczalne dobowe dawki zgodne z zaleceniami zawartymi w ChPL Suboxone® (maksymalna dawka 24 mg/dobę) [194]. Uczestnicy badania z obu grup oceniali swój stan w oparciu o skalę SOWS codziennie telefonicznie, do czasu wycofania się z udziału w badaniu, czyli po wystąpieniu 2 kolejnych dni bez objawów odstawienia, co zdefiniowano jako ocena wynosząca poniżej 10 w skali SOWS [58]. Wizyty kontrolne w ośrodku odbywały się co tydzień w czasie 4-tygodniowej fazy indukcji oraz fazy stabilizacji, po tym okresie co miesiąc. Uczestników badania zachęcano (ale nie wymagano) do brania udziału w terapii psychospołecznej w ramach grup wsparcia. Podczas każdej wizyty w ośrodku przeprowadzono testy toksykologiczne moczu. Dodatkowe wizyty miały miejsce co 4 tygodnie, wówczas przeprowadzano testy toksykologiczne moczu, a uczestnicy informowali o stosowaniu zakazanych substancji, oceniano również stan zdrowia w oparciu o skalę. Uczestników wynagradzano pieniężnie za udział w badaniu i zwracano koszty podróży [58].

W ramach badania [58] oceniano następujące punkty z zakresu skuteczności klinicznej:

- pomyślne przejście fazy indukcji,
- wydłużone w czasie odstawienie opioidów,

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



- kliniczna stabilizacja.

Pomyślne przejście fazy indukcji oceniono 1 tydzień po wstępnej wizycie w ośrodku i zdefiniowano jako kontynuacja leczenia połączeniem buprenorfiny z naloksonem, zakończone wycofaniem się z udziału w badaniu po ustąpieniu objawów odstawienia (wystąpienie 2 kolejnych dni bez objawów odstawienia, czyli uzyskanie oceny wynoszącej poniżej 10 w skali SOWS). Wydłużone w czasie odstawienie określono jako uzyskanie oceny co najmniej 10 w skali SOWS w ciągu 2 dni po rozpoczęciu leczenia połączeniem buprenorfiny z naloksonem. Kliniczną stabilizację zdefiniowano po 4 tygodniach jako kontynuację leczenia połączeniem buprenorfiny z naloksonem, negatywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność zakazanych opioidów oraz informacje własne uczestników badania odnośnie do stosowania zakazanych opioidów w trakcie ostatnich 2 tygodni terapii [58].

Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej podano dla populacji ITT (brak definicji). W badaniu brak danych dotyczących profilu bezpieczeństwa leku. Okres obserwacji w badaniu wyniósł 12 tygodni [58].

Bickel et al. 2008 [59], NCT00929253 [60]

Celem badania była ocena skuteczności klinicznej interaktywnej terapii behawioralnej prowadzonej za pomocą programu komputerowego, a opartej na podejściu społecznego wzmocnienia (ang. *Community Reinforcement Approach; CRA*) w połączeniu z modelem terapii behawioralnej nagradzającej pozytywne zachowania (ang. *contingency management model of behavior therapy*) za pomocą talonów, która uzupełniała leczenie farmakologiczne za pomocą połączenia buprenorfiny z naloksonem [59]. Badanie przedstawiono w oparciu o pełnotekstową publikację [59] oraz dane ze strony internetowej rejestru badań klinicznych [60], ponieważ jednak wartość dowodowa danych pochodzących z rejestrów badań klinicznych jest z definicji niższa i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych, z tego względu w niniejszym opracowaniu oparto się na wynikach pochodzących z publikacji pełnotekstowej [59]. Ponadto, w referencji [60] brak jest wyników.

Uczestników badania zrandomizowano do 3 grup: w grupie I zastosowano standardowe leczenie (oferowano standardowe poradnictwo, stosowane w ośrodkach leczenia uzależnienia za pomocą metadonu), w grupie II prowadzono sesje terapeutyczne oparte na podejściu społecznego wzmocnienia za pomocą interaktywnego programu komputerowego, dodatkowo istniała możliwość otrzymania talonów, a w grupie III prowadzono sesje terapeutyczne oparte na podejściu społecznego wzmocnienia przez terapeutę i również istniała możliwość otrzymania talonów [59]. Próbkę moczu zbierano od uczestników badania 3 razy w tygodniu (w poniedziałki, środy, piątki) i analizowano je pod kątem obecności: metadonu, opioidów, proksyfenu, kokainy, benzodiazepin. Trzy razy w tygodniu

analizowano również uczestników pod kątem obecności alkoholu we krwi, którego stężenie nie mogło przekroczyć 0,05 g/mL, żeby uczestnik otrzymał dawkę leku [59]. Leczenie podtrzymujące trwało 23 tygodnie. Podczas pierwszych 12 tygodni, uczestnicy w ciągu tygodnia odbywali trzy 30-minutowe indywidualne sesje terapeutyczne oparte na podejściu społecznego wzmocnienia. Natomiast, podczas ostatnich 11 tygodni badania 1 sesja trwała 30 minut, a 2 pozostałe po 20 minut. Uczestnicy badania zdobywali talony, gdy wyniki testów toksykologicznych moczu nie wykazały obecności opioidów lub kokainy. Jeśli wyniki testów toksykologicznych moczu z całego tygodnia były negatywne, uczestnik otrzymywał dodatkową premię. Talony wymieniano następnie na pieniądze. Za pozytywny wynik testu toksykologicznego moczu na obecność opioidów lub kokainy lub nieoddanie próbki moczu uczestnik nie otrzymywał punktów, a punktów raz uzyskanych uczestnik nie tracił. Sesje terapeutyczne w grupie III (z udziałem terapeuty) i II (za pomocą interaktywnego programu komputerowego) różniły się między sobą czasem trwania, częstością i tematyką. Raz na 2 tygodnie uczestnik z grupy II spotykał się z terapeutą na krótką 30-minutową, kontrolną sesję. Wówczas ograniczano sesje terapeutyczne z użyciem programu komputerowego do dwóch. W czasie pierwszego tygodnia leczenia uczestnicy badania uczyli się jak korzystać z programu komputerowego. Natomiast, w grupie I uczestnicy odbywali raz w tygodniu 37-minutowe (jest to średni czas trwania sesji terapeutycznej w programach leczenia podtrzymującego metadonem) indywidualne spotkanie z terapeutą [59]. Badanie obejmowało 3 fazy leczenia: fazę indukcji trwającą 6-10 dni, fazę leczenia podtrzymującego trwającego 23 tygodnie oraz fazę odstawienia trwającą 9 tygodni. Pierwszego dnia fazy indukcji uczestnicy badania otrzymali 6 mg/dobę buprenorfiny, a drugiego dnia 12 mg/dobę. Trzeciego dnia i w kolejnych dniach fazy indukcji oraz fazy leczenia podtrzymującego uczestnicy badania otrzymywali dawkę podtrzymującą buprenorfiny wynoszącą 6, 12 lub 18 mg/dobę w połączeniu buprenorfiny z naloksonem (istniała możliwość dostosowania dawki do potrzeb uczestnika). Analizowane w badaniu dawki produktu łączonego (buprenorfina/nalokson) były zgodne z zaleceniami zawartymi w ChPL Suboxone® [194], należy jednak podkreślić, że nie podano zakresu wysokości stosowanych w badaniu dawek leku. Leki wydawano uczestnikom badania 3 razy w tygodniu, dwie dawki w poniedziałki i środy oraz 3 dawki w piątki. Dawki leków stopniowo zmniejszano w 9-tygodniowym okresie odstawienia [59].

W ramach badania [59]-[60] oceniano następujące punkty końcowe z zakresu skuteczności klinicznej:

- kontynuacja abstynencji od opioidów i kokainy,
- odsetek wyników zaplanowanych testów toksykologicznych moczu sklasyfikowanych jako negatywne lub brakujące,
- kontynuacja leczenia (retencja),
- ocena nasilenia uzależnienia w oparciu o skalę ASI,
- ocena więzi uczestnika badania z terapeutą w oparciu o kwestionariusz HAQ-P (ang. *Helping Alliance Questionnaire – Patient Version; HAQ-P*),

- czas trwania sesji terapeutycznych uczestnika z terapeutą.

Tydzień abstynencji od opioidów i kokainy zdefiniowano jako 3 kolejne negatywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność śladów opioidów lub kokainy. Nieoddanie próbki moczu uznawano za wynik pozytywny testu toksykologicznego. Kontynuację leczenia (retencję) określono jako odsetek uczestników, którzy kontynuowali leczenie w fazie podtrzymującej badania. Przerwanie leczenia w fazie podtrzymującej zdefiniowano jako przerwanie leczenia w fazie podtrzymującej lub opuszczenie 3 kolejnych dawek leku [59].

Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej podano dla populacji PP (brak definicji). W badaniu nie oceniano profilu bezpieczeństwa leku. Okres obserwacji w badaniu wyniósł 32 tygodnie [59].

Ling et al. 2009 [66], Saleh et al. 2014 [67], Hillhouse et al. 2011 [68], Back et al. 2011 [69], Barbosa-Leiker et al. 2014 [70], McPherson et al. 2013 [71], NCT00078117 [72]

Celem badania było określenie wpływu krótkotrwałego lub długotrwałego zmniejszania dawki połączenia buprenorfiny z naloksonem po okresie stabilizacji leczenia na wyniki uczestników badania uzależnionych od opioidów [66]. Badanie przedstawiono w 5 pełnotekstowych publikacjach [66], [67], [68], [69], [70], [71] oraz na stronie rejestru badań klinicznych [72]. Wartość dowodowa danych pochodzących z rejestrów badań klinicznych jest z definicji niższa i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych, dlatego w niniejszym opracowaniu oparto się na wynikach pochodzących z publikacji pełnotekstowych [66], [69], [70], [71], ponadto, w referencji [72] brak jest wyników.

Uczestników badania zrandomizowano do 2 grup po zakończeniu 4-tygodniowej fazy stabilizacji/leczenia podtrzymującego. W grupie badanej okres zmniejszania dawki leku wyniósł 7 dni, a w grupie kontrolnej – 28 dni. Dane zbierano od uczestników badania do ukończenia 8 tygodnia trwania badania (4 tygodnie fazy indukcji/ stabilizacji oraz 4 kolejne tygodnie), tak żeby wszyscy (grupa badana i kontrolna) mieli taką samą ilość odbytych wizyt kontrolnych w ośrodku. Wszyscy uczestnicy badania odwiedzali ośrodek 1 raz na tydzień przez 4 tygodnie po rozpoczęciu okresu zmniejszania dawki, również w celu uzyskania takiej samej liczby wizyt kontrolnych w ośrodku niezależnie do grupy. Przy czym w grupie badanej po upływie tygodnia nie wydawano już leków. Okres obserwacji wyniósł 1 miesiąc i 3 miesiące po zakończeniu zmniejszania dawki leku. Uczestników badania zachęcano do brania udziału w programach terapii psychospołecznej w ośrodku. Celem badania było odzwierciedlenie warunków leczenia w ośrodkach podstawowej opieki zdrowotnej, dlatego nie wymagano od uczestników brania udziału w sesjach terapeutycznych, a jeśli w nich uczestniczyli nie miało znaczenia jak one przebiegały [61]. W celu ułatwienia rozpoczęcia leczenia poinstruowano uczestników, żeby nie stosowali heroiny i innych opioidów przez co najmniej 6 godzin przed

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



przyjęciem pierwszej dawki produktu łączonego buprenorfina/nalokson w postaci tabletki podjęzykowej. Faza indukcji leczenia trwała pierwsze 3 dni badania. Pierwsza dawka buprenorfiny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem wyniosła 2 lub 4 mg/dobę, dawkę początkową dostosowywano do potrzeb uczestników, którzy pozostali w ośrodku przez co najmniej godzinę w celu kontroli potencjalnych działań niepożądanych. Maksymalna dawka buprenorfiny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem pierwszego dnia wyniosła 8 mg/dobę. Uczestnikom badania rozdawano zapas leków 1 raz na tydzień, informując jak je stosować. Drugiego dnia personel ośrodka kontaktował się telefonicznie z uczestnikami w celu oceny: występowania działań niepożądanych, objawów odstawienia i głodu narkotykowego. Maksymalna dawka buprenorfiny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem drugiego dnia wyniosła 12 mg/dobę, a trzeciego dnia - 16 mg/dobę. Podczas pierwszego tygodnia trwania badania, uczestnicy odbyli dodatkową wizytę kontrolną w ośrodku w celu oceny: parametrów życiowych, stosowania leków, nasilenia głodu narkotykowego i objawów odstawienia, przedawkowania, występowania działań niepożądanych oraz stosowania dodatkowych leków. Podczas tej wizyty dawka buprenorfiny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem mogła zostać zwiększona o 4 mg/dobę. Zakres przyjmowanych dawek buprenorfiny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem wyniósł 8-24 mg/dobę. Zatem, analizowane w badaniu dawki produktu łączonego (buprenorfina/nalokson) były zgodne z zaleceniami zawartymi w ChPL Suboxone® [194]. Jeśli uczestnik nadal skarżył się na odczuwane objawy odstawienia, lekarz mógł przepisać dodatkowe leki. Uczestników wynagradzano pieniężnie za udział w badaniu [61]. W ramach 4-tygodniowego okresu indukcji i stabilizacji, w czasie pierwszych 3 tygodni dawkę leku można było zmodyfikować w celu uzyskania najbardziej optymalnej dawki, z uwzględnieniem nasilenia objawów odstawienia i głodu narkotykowego oraz stanu fizycznego. Dawka mogła zostać zwiększona o 4 mg/dobę podczas cotygodniowych wizyt, po ocenie: parametrów życiowych, stosowania zakazanych substancji (w oparciu o informacje od uczestnika oraz wyniki testów toksykologicznych moczu), nasilenia objawów odstawienia i głodu narkotykowego, przedawkowania, występowania działań niepożądanych i stosowania dodatkowych leków. W 4. tygodniu fazy indukcji/ stabilizacji dawka pozostawała stała i wynosiła odpowiednio: 8, 16 lub 24 mg/dobę buprenorfiny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem [61]. W ramach badania stosowano szereg skal i kwestionariuszy oceniających: objawy odstawienia opioidów - skala ARWS (ang. *Adjective Rating Scale for Withdrawal; ARWS*) uzupełniana podczas każdej wizyty w ośrodku przez uczestników i skala COWS uzupełniana przez lekarzy, nasilenie głodu narkotykowego - skala VAS uzupełniana podczas każdej wizyty w ośrodku przez uczestników, nasilenie problemów związanych z uzależnieniem – skala ASI-Lite (ang. *Addiction Severity Index-Lite*) uzupełniana przed rozpoczęciem badania i po 1 oraz 3 miesiącach obserwacji, zadowolenie z leczenia – kwestionariusz SQ (ang. *Satisfaction Questionnaire*) uzupełniany przed i na zakończenie fazy zmniejszania dawki leku oraz po 1 i 3 miesiącach obserwacji. Określano również stosowanie dodatkowego leczenia. Próbkę moczu zbierano podczas każdej wizyty w ośrodku i analizowano je na obecność: morfiny, metadonu, oksykontinu, amfetaminy, barbituranów, benzodiazepin, kokainy,

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



metamfetaminy, fencyklidyny, marihuany, trójpierścieniowych przeciwdepresantów [61].

W ramach badania [61]-[66] oceniano następujące punkty końcowe z zakresu skuteczności klinicznej:

- odsetek uczestników badania w każdej grupie, którzy ukończyli fazę zmniejszania dawki, i których wyniki testów toksykologicznych moczu były negatywne w odniesieniu do obecności zakazanych opioidów na zakończenie badania oraz 1 i 3 miesiące później,
- stosowanie narkotyków/ leków,
- ocena nasilenia objawów odstawienia,
- liczba dodatkowych leków stosowanych w celu leczenia objawów odstawienia,
- ocena nasilenia głodu narkotykowego,
- ocena zadowolenia z leczenia,

oraz dodatkowe analizy:

- ocena wiarygodności pomiarów uzyskiwanych z zastosowaniem skali ARSW [64],
- ocena wiarygodności różnych metod radzenia sobie z brakującymi danymi [65].

W ramach dodatkowej analizy oceniano różnice w uzależnieniu od opioidów między płciami [63] oraz ocena wpływu wyjściowej charakterystyki uczestników na wysokość skutecznej klinicznie dawki produktu łączonego buprenorfina/nalokson [62].

Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej podano dla populacji PP (brak definicji). W badaniu nie oceniano profilu bezpieczeństwa leku. Okres obserwacji w badaniu wyniósł 1 i 3 miesiące [61].

Miotto et al. 2012 [67], Cunningham-Rathner et al. 2001 [68]

Celem badania było porównanie skuteczności klinicznej połączenia buprenorfiny z naloksonem stosowanego w leczeniu uzależnienia od opiatów w różnych warunkach terapii. Badanie przedstawiono w oparciu o pełnotekstową publikację [67] i doniesienie konferencyjne [68]. Wartość dowodowa danych pochodzących z rejestrów badań klinicznych jest z definicji niższa i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych, z tego względu w niniejszym opracowaniu oparto się głównie na wynikach pochodzących z publikacji pełnotekstowej [67], ale uwzględniono również wyniki z referencji [68].

Uczestników badania zrandomizowano do 3 grup: w grupie I leczono ich w ramach standardowego programu leczenia uzależnienia od opioidów z uwzględnieniem indywidualnego poradnictwa, a w grupie II – w ramach programu terapii grupowej opartej na terapii poznawczo-behawioralnej (ang. *Manualized Matrix Model*, MMM), w grupie III – w ramach prywatnej kliniki zajmującej się terapią uzależnień. Uczestnicy badania zgłosili się do ośrodka co najmniej 12 godzin po ostatnim przyjęciu opioidów. Lekarz dostosował początkową dawkę buprenorfiny w połączeniu buprenorfiny z

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



naloksonem w postaci tabletki podjęzykowej w wysokości 2, 4 lub 8 mg/dobę w zależności od nasilenia objawów odstawienia oraz kolejną dawkę w wysokości 8 mg. Po pierwszym dniu indukcji leku, w kolejnych dniach istniała możliwość dostosowania dawki do potrzeb uczestnika badania i zwiększenia jej do dawki maksymalnej wynoszącej 24 mg/dobę [67]. Analizowane w badaniu dawki produktu łączonego (buprenorfina/nalokson) były zgodne z zaleceniami zawartymi w ChPL Suboxone® (maksymalna dobową dawką 24 mg) [194]. Uczestnicy badania otrzymywali produkt łączony buprenorfina/nalokson w wyznaczonej aptece. Ocena leczenia odbywała się dwa razy w pierwszym tygodniu trwania leczenia, następnie 1 raz na tydzień od 2. do 9. tygodnia trwania badania i 1 raz na miesiąc od 10. do 52. tygodnia trwania badania. Ocena obejmowała nasilenie objawów odstawienia i występowania działań niepożądanych. Próbkę moczu analizowano pod kątem występowania: amfetaminy, benzoilkoekgoniny (metabolitu kokainy), barbituranów, opioidów i benzodiazepin. W celu stworzenia warunków jak najbardziej podobnych do warunków rzeczywistych uczestnikom badania pozostawiono możliwość wyboru detoksyfikacji lub leczenia podtrzymującego. Stabilnym klinicznie uczestnikom, którzy wybrali detoksyfikację zaoferowano stopniową redukcję dawki buprenorfiny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem po 6 tygodniach leczenia. Alternatywną opcją było leczenie podtrzymujące przez 52 tygodnie, ze stopniową redukcją dawki buprenorfiny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem z końcem 52. tygodnia leczenia. Po zakończeniu badania kontaktowano się z jego uczestnikami po 30, 90 i 180 dniach. Ci, którzy ukończyli udział również w obserwacji otrzymali pieniężne wynagrodzenie. Wraz z leczeniem farmakologicznym uczestnicy badania otrzymali wsparcie psychospołeczne w formie: w grupie I był to udział w standardowym programie leczenia uzależnienia od opioidów z uwzględnieniem indywidualnego poradnictwa prowadzonego przez profesjonalnego doradcę zajmującego się terapią uzależnień od narkotyków i alkoholu 1 raz na tydzień przez pierwszych 6 tygodni i 1 raz na miesiąc od 7. do 52. tygodnia trwania badania w wyznaczonych godzinach rannych (6-10), w grupie II był to udział w programie terapii grupowej opartej na terapii poznawczo-behawioralnej (ang. *Manualized Matrix Model*, MMM) prowadzonej przez lekarza, spotkania odbywały się co tydzień przez cały okres trwania badania wieczorami, uczestników badania zachęcano do udziału w nich, ale nie były one obowiązkowe, w grupie III było to spotkanie z lekarzem prowadzącym poradnictwo w zakresie terapii uzależnienia, standardowo stosowane w ramach ośrodków podstawowej opieki zdrowotnej, spotkania odbywały się 1 raz na tydzień przez pierwszych 6 tygodni i 1 raz na miesiąc od 7. do 52. tygodnia trwania badania w wybranych godzinach [67].

W ramach badania [67]-[68] oceniano następujące punkty końcowe z zakresu skuteczności klinicznej:

- stosowanie opioidów oceniane z zastosowaniem testów toksykologicznych moczu i oszacowane jako proporcja negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu w stosunku do wszystkich zaplanowanych testów,
- stosowana dawka produktu łączonego buprenorfina/nalokson,
- ukończenie leczenia oszacowane jako liczba tygodni, które upłynęły od rozpoczęcia leczenia do

zakończenia udziału w badaniu,

- ukończenie leczenia oszacowane jako liczba i odsetek uczestników kontynuujących leczenie w 9., 12., 20., 24. tygodniu trwania badania,
- ukończenie leczenia oszacowane jako liczba oraz czas trwania odbytych sesji terapeutycznych,
- liczba i odsetek uczestników badania, którzy ukończyli udział w badaniu i w obserwacji.

W ramach publikacji [68] oceniano odsetek uczestników badania z poszczególnych grup kontynuujących terapię w 12. i w 24. tygodniu trwania badania, a w ramach publikacji [67] w 9. i w 20. tygodniu trwania badania.

Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej podano dla populacji PP (brak definicji). W badaniu nie oceniano profilu bezpieczeństwa. Okres obserwacji w badaniu wyniósł 52 tygodnie [67].

Blondell et al. 2010 [69], NCT00552578 [70]-[71]

Celem badania było porównanie skuteczności klinicznej połączenia buprenorfiny z naloksonem stosowanej w stałej dawce w ramach leczenia podtrzymującego lub w stopniowo zmniejszanej dawce, prowadzącej do zaprzestania stosowania opioidów, w populacji osób leczonych opioidami z powodu przewlekłego bólu (niezwiązanego z nowotworem) i uzależnionych od nich [69]. Badanie przedstawiono w pełnotekstowej publikacji [69] oraz na stronie internetowej rejestru badań klinicznych [70]-[71]. Wartość dowodowa danych pochodzących z rejestrów badań klinicznych jest z definicji niższa i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych, z tego względu w niniejszym opracowaniu oparto się głównie na wynikach pochodzących z publikacji pełnotekstowej [69], ale uwzględniono również wyniki z referencji [71]. Natomiast, w referencji [70] brak jest wyników.

Uczestników badania hospitalizowano i otrzymali oni pierwszą dawkę buprenorfiny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem w postaci tabletki podjęzykowej w wysokości 4 mg/dobę po wystąpieniu objawów odstawienia opioidów. Kolejne dawki buprenorfiny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem wynoszące 2 mg podawano co 2 godziny, aż do ustąpienia objawów odstawienia. Drugiego dnia badania lek podano w dwóch podzielonych dawkach. Celem tej fazy badania była redukcja bólu do nasilenia tolerowanego przez uczestnika oraz określenie stabilnej dawki połączenia buprenorfiny z naloksonem (wynoszącej zwykle 6-8 mg/dobę + 1,5-2,0 mg/dobę) przed zwolnieniem uczestników ze szpitala do domu w ciągu 24-48 godzin. Uczestników badania zrandomizowano do 2 grup: w grupie kontrolnej stopniowo redukowano dawkę leku w celu ostatecznego przerwania stosowania opioidów, a w grupie badanej stosowano stałą dawkę w ramach leczenia podtrzymującego/ zastępczego. Uczestników poinstruowano również, aby nie pili alkoholu, nie stosowali leków przepisanych przez innych lekarzy i opioidów wcześniej przyjmowanych oraz żadnych innych substancji zakazanych. Możliwe było stosowanie leków nieopiodowych (np. acetaminofenu, niesteroidowych leków

przeciwwzapalnych) w przypadku wystąpienia silnego bólu [69]. Uczestnikom z grupy kontrolnej stopniowo zmniejszano dawkę przez 4 miesiące, następnie w ciągu kolejnych 2 miesięcy całkowicie zaprzestano stosowania opioidów. Podczas pierwszych 4 tygodni uczestnikom badania zezwolono na zwiększenie początkowej dawki buprenorfiny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem do dawki maksymalnej wynoszącej 16 mg/dobę w 2-4 podzielonych dawkach. Istniała również możliwość rozpoczęcia leczenia podtrzymującego za pomocą ustalonej dawki połączenia buprenorfiny z naloksonem w którymkolwiek momencie 4 miesięcznego okresu obserwacji [69]. W grupie badanej uczestnicy badania otrzymywali ustaloną dawkę połączenia buprenorfiny z naloksonem przez cały czas trwania okresu obserwacji (6 miesięcy). Podczas pierwszych 4 tygodni zezwolono uczestnikom zwiększyć dawkę leku do dawki maksymalnej buprenorfiny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem wynoszącej 16 mg/dobę w 2-4 podzielonych dawkach w zależności od potrzeb. Istniała również możliwość stopniowej redukcji dawki produktu łączonego buprenorfina/nalokson w okresie obserwacji [69]. Analizowane w badaniu dawki produktu łączonego (buprenorfina/nalokson) były zgodne z zaleceniami zawartymi w ChPL Suboxone® (maksymalna dobową dawką 24 mg) [194]. W czasie trwania badania uczestnicy korzystali z leczenia w ramach ośrodków podstawowej opieki zdrowotnej, które obejmowało wizyty u lekarza rodzinnego, stosowanie nieopiodowych leków przeciwbólowych (np. niesteroidowych leków przeciwwzapalnych, fizjoterapii) i co najmniej 6 godzinnych sesji terapeutycznych z psychologiem uczącym jak radzić sobie z bólem. Badani brali również udział w spotkaniu z doradcą oceniającym stopień chemicznego uzależnienia uczestników od opioidów i zachęcano ich do udziału w spotkaniach grup wsparcia. Co miesiąc uczestnicy badania oceniali stosowanie się do zaleceń dawkowania leku, informowali o wizytach w ośrodkach podstawowej opieki zdrowotnej (lekarz rodzinny, lekarz zajmujący się terapią bólu, psychiatra, psycholog, doradca oceniający nasilenie uzależnienia), uczestnictwie w spotkaniach grup wsparcia, spożyciu alkoholu, opioidów i innych leków/ narkotyków (np. benzodiazepin, marihuany, kokainy) w ciągu ostatnich 30 dni. Uwzględniano również wyniki testów toksykologicznych moczu. Na zakończenie badania oceniano również zadowolenie uczestnika z leczenia. Po zakończeniu 6 miesięcy obserwacji uczestnicy mieli możliwość: kontynuowania stanu abstynencji od opioidów i stosowania leków przeciwbólowych nieopiodowych, rozpoczęcia zmniejszania dawki leku do ostatecznego przerwania stosowania opioidów lub powrót do poprzednich metod leczenia [69].

W ramach badania [69]-[71] oceniano następujące punkty końcowe z zakresu skuteczności klinicznej:

- ukończenie badania,
- rozpoczęcie terapii behawioralnej z udziałem psychiatry, psychologa lub dyplomowanego doradcy zajmującego się uzależnieniami,
- liczba dni, w czasie których spożywano alkohol,
- liczba dni, w czasie których stosowano leki/ narkotyki,
- liczba pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu,

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



- ocena nasilenia bólu,
- ogólne codzienne funkcjonowanie uczestnika badania.

W badaniu nie analizowano profilu bezpieczeństwa.

Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej podano dla populacji PP (brak definicji). Okres obserwacji w badaniu wyniósł 6 miesięcy [69].

Lucas et al. 2012 [78], Sugarman et al. 2011 [79], Lucas et al. 2012 [80], NCT00270257 [81]

Celem badania było porównanie skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa połączenia buprenorfiny z naloksonem stosowanego w ramach krótkotrwałej lub długotrwałej terapii, razem z behawioralnymi sesjami terapeutycznymi, w celu zapobiegania zakażeniom wirusem HIV i zgonom w populacji osób uzależnionych od opioidów i przyjmujących je dożylnie [72]. Badanie przedstawiono w 3 pełnotekstowych publikacjach [72], [73], [80] oraz na stronie internetowej rejestru badań klinicznych [74]. Wartość dowodowa danych pochodzących z rejestrów badań klinicznych jest z definicji niższa, dlatego nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych, z tego względu w niniejszym opracowaniu oparto się na wynikach pochodzących z publikacji pełnotekstowych [72], [73], [80]. Ponadto, w referencji [74] brak jest wyników.

Uczestników badania zrandomizowano do 2 grup: w grupie I leczenie trwało 18 dni, w grupie II leczenie trwało 52 tygodnie. Wszyscy uczestnicy badania brali udział w sesjach terapeutycznych dotyczących stosowania narkotyków i redukcji ryzyka związanego z ich przyjmowaniem przez 12 tygodni, 1 raz na tydzień, a później 1 raz na miesiąc do ukończenia 52 tygodnia badania tylko w grupie II. Leczenie za pomocą połączenia buprenorfiny z naloksonem w postaci tabletki podjęzykowej rozpoczęto od fazy indukcji trwającej 3 dni. Dawkę leku zwiększano, aż objawy odstawienia ustąpiły, co oceniano w oparciu o skalę COWS. W grupie I zmniejszanie dawki leku rozpoczęto 4. dnia trwania badania, a leczenie zakończono w 18. dniu. W grupie II leki wydawano codziennie przez pierwsze 3 tygodnie, a następnie 3 razy na tydzień wydawano uczestnikom badania zapasy leku, leczenie trwało 52 tygodnie. Pierwszego dnia fazy indukcji mediana dawki buprenorfiny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem wyniosła 8 mg/dobę (zakres międzykwartylowy: 8-8 mg/dobę), drugiego dnia – 16 mg/dobę (zakres międzykwartylowy: 12-16 mg/dobę), trzeciego dnia – 20 mg/dobę (zakres międzykwartylowy: 16-24 mg/dobę) [72]. Analizowane w badaniu dawki połączenia buprenorfiny z naloksonem były zgodne z zaleceniami zawartymi w ChPL Suboxone® [194]. Pierwszych 50 uczestników zarejestrowanych do podania leku w poszczególnych ośrodkach włączono do fazy badania oceniającej profil bezpieczeństwa stosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem w leczeniu uzależnienia od opioidów. Badania lekarskie i laboratoryjne przeprowadzono w 1., 2., 3., 4. tygodniu trwania badania. W 4. tygodniu trwania badania uczestnicy uzupełnili kwestionariusz oceniający zadowolenia z leczenia [72].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Dostępne są wyniki badania dla pierwszych 4 tygodni leczenia. W ramach badania oceniano profil bezpieczeństwa oraz dodatkowo stosowanie się do zaleceń leczenia i zadowolenie z leczenia [72]-[74].

Wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa podano dla populacji PP (brak definicji). W badaniu brak danych dotyczących skuteczności klinicznej leku. Okres obserwacji w badaniu wyniósł 52 tygodnie, ale wyniki podano dla 4 tygodni [72].

Fiellin et al. 2013 [75]; Cutter et al. 2010 [76]

Celem badania [75]-[76] była ocena wpływu terapii behawioralno-poznawczej na skuteczność kliniczną leczenia produktem łączonym buprenorfina/nalokson (w postaci podjęzykowej tabletki) uzależnienia od opioidów w ramach ośrodków podstawowej opieki zdrowotnej. Wyniki badania przedstawiono w oparciu o pełnotekstową publikację [75] oraz doniesienie konferencyjne [76]. Wartość dowodowa doniesień konferencyjnych jest z definicji niższa, dlatego nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych, z tego względu w niniejszym opracowaniu oparto się przede wszystkim na wynikach pochodzących z publikacji pełnotekstowej [75]. Ponadto, w referencji [76] przedstawiono wyniki z wstępnej analizy.

Badanie objęło 2 tygodnie fazy indukcji leku i stabilizacji dawki (średnio 12,1 dnia [95% CI: 11,4-12,8 dnia]), w tym czasie uczestnicy odwiedzali ośrodek 3 razy w tygodniu. Produkt łączony buprenorfina/nalokson stosowano w dawce 16 mg/dobę (dawka buprenorfiny) przez 24 tygodnie, możliwe było zwiększenie dawki do 20 mg/dobę lub 24 mg/dobę (dawka buprenorfiny). Średnia dawka produktu łączonego buprenorfina/nalokson wyniosła 17,8 mg/dobę (SD: 2,8 mg/dobę; dawka buprenorfiny) w fazie leczenia podtrzymującego i była zgodna z zaleceniami zawartymi w ChPL Suboxone® [194]. W obu porównywanych grupach średnia dawka była podobna ($p=0,27$; dane Autorów publikacji). Po zakończeniu fazy indukcji i stabilizacji dawki leku uczestników badania zrandomizowano do 2 grup: grupy I leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson z dodatkowym udziałem w terapii behawioralno-poznawczej oraz grupy II leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson. Wizyty kontrolne w ośrodku trwały 15-20 minut i prowadził je lekarz doświadczony w leczeniu uzależnienia od opioidów za pomocą buprenorfiny, odbywały się one co tydzień przez pierwsze 2 tygodnie, a następnie co 2 tygodnie przez kolejne 4 tygodnie i co miesiąc przez pozostały czas trwania badania. Sesje terapii behawioralno-poznawczej prowadzili doświadczeni klinicyści, uczestnicy odbyli maksymalnie 12 sesji terapeutycznych, trwających po 50 minut, w okresie pierwszych 12 tygodni badania. Stosowanie substancji uzależniających (opioidy, kokaina, oksykodon, metadon, marihuana, benzodiazepiny) oceniano co tydzień w oparciu o informacje pochodzące od uczestników badania oraz o testy toksykologiczne moczu. W przypadku uczestników badania stosujących opioidy przez kolejne 3 tygodnie, pomimo leczenia produktem łączonym

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



buprenorfina/nalokson w maksymalnej dawce 24 mg/dobę, istniała możliwość kontynuowania leczenia w innej formie [75].

W ramach badania [75]-[76] analizowano następujące punkty końcowe z zakresu skuteczności klinicznej:

- częstość stosowania opioidów i maksymalna liczba tygodni pozostawania w abstynencji od stosowania opioidów zgłaszana przez uczestników badania i potwierdzona wynikami testów toksykologicznych moczu,
- odsetek uczestników kontynuujących udział w badaniu (odsetek uczestników, którzy nie skorzystali z innej formy terapii, nie opuścili dawek leku przez więcej niż 7 dni lub nie opuścili więcej niż 3 wizyt kontrolnych w ośrodku),
- czas trwania leczenia,
- abstynencja od stosowania kokainy zgłaszana przez uczestników badania i potwierdzona wynikami testów toksykologicznych moczu.

W badaniu nie analizowano profilu bezpieczeństwa.

Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej analizowano w populacji ITT (brak definicji). W badaniu nie analizowano profilu bezpieczeństwa produktu łączonego buprenorfina/nalokson. Okres obserwacji wyniósł 24 tygodnie [75].

Edelman et al. 2013 [77], NCT00548275 [78]

Celem badania było porównanie skuteczności klinicznej produktu łączonego buprenorfina/nalokson stosowanego w połączeniu z poradnictwem w zakresie leczenia uzależnienia od opioidów oraz redukcji ryzykownych zachowań seksualnych [77]. Badanie przedstawiono w pełnotekstowej publikacji [77] oraz na stronie internetowej rejestru badań klinicznych [78]. Wartość dowodowa danych pochodzących z rejestrów badań klinicznych jest z definicji niższa i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych, z tego względu w niniejszym opracowaniu oparto się głównie na wynikach pochodzących z publikacji pełnotekstowej [77]. Ponadto, w referencji [78] brak wyników.

Uczestników badania zrandomizowano do dwóch grup: grupy I leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson stosowanym w połączeniu ze skróconą wersją poradnictwa oraz grupy II leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson stosowanym w połączeniu z rozszerzoną wersją poradnictwa. W fazie indukcji uczestnicy otrzymali buprenorfinę w produkcie łączonym buprenorfina/nalokson w dawce 8 mg/dobę 1. dnia, 12 mg/dobę 2. dnia i 16 mg/dobę 3. dnia. W fazie stabilizacji trwającej 11 dni uczestnicy badania odwiedzali ośrodek 3 razy na tydzień i otrzymywali leki na kolejne dni. W fazie leczenia podtrzymującego trwającej 12 tygodni uczestnicy odwiedzali ośrodek

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



1 raz na tydzień i otrzymywali zapas leków na kolejne dni. W zależności od odpowiedzi uczestników na leczenie istniała możliwość zwiększenia dawki buprenorfiny w produkcie łączonym buprenorfina/nalokson do dawki 20 mg/dobę lub 24 mg/dobę w przypadku utrzymywania się objawów lub dalszego przyjmowania zakazanych opioidów lub zredukowania dawki w przypadku występowania działań niepożądanych lub nietolerancji leku [77]. Analizowane w badaniu dawki produktu łączonego (buprenorfina/nalokson) były zgodne z zaleceniami zawartymi w ChPL Suboxone® (maksymalna dobową dawką 24 mg) [194]. Po ukończeniu udziału w badaniu uczestnicy mieli możliwość dalszego kontynuowania terapii z zastosowaniem agonisty opioidów lub poddania się detoksyfikacji. Dodatkowo, uczestnicy badania brali udział w krótkich 15-minutowych sesjach poradnictwa 2 razy w miesiącu, w których promowano abstynencję od substancji zakazanych. Ponadto, uczestnicy brali udział w sesjach poradnictwa z zakresu zmniejszenia częstości występowania ryzykownych zachowań seksualnych, które rozpoczęły się po 2 tygodniach trwania badania po fazie indukcji i stabilizacji. W wersji skróconej (standardowej) uczestnicy brali udział w dwóch 10-minutowych indywidualnych sesjach poradnictwa dotyczących ryzyka zakażenia wirusem HIV i zachorowania na AIDS. W czasie pierwszej sesji uczestnicy przechodzili badanie, którego celem było wykrycie zakażenia wirusem HIV oraz uczestniczyli w sesji poradnictwa. Natomiast, w trakcie drugiej sesji (7 dni później) uczestnicy otrzymywali wyniki badania i uczestniczyli w sesji poradnictwa z zakresu zapobiegania zakażeniu nakierowanej na omówienie określonych ryzykowanych zachowań seksualnych, uczestnicy mieli również możliwość zadawania pytań. Natomiast, w wersji rozszerzonej uczestnicy brali udział w 4 indywidualnych, płciowo-specyficznych, interaktywnych sesjach poradnictwa 1 raz na tydzień w okresie 4 tygodni. Dodatkowo, uczestnicy i lekarze prowadzący sesje byli tej samej płci. W czasie pierwszej sesji trwającej 20 minut uczestnicy przechodzili badanie, którego celem było wykrycie zakażenia wirusem HIV oraz uczestniczyli w rozszerzonej wersji sesji poradnictwa. W trakcie drugiej sesji trwającej 20 minut (7 dni później) uczestnicy otrzymywali wyniki badania i uczestniczyli w rozszerzonej wersji sesji poradnictwa. W trzeciej i w czwartej sesji trwających po 40 minut uczestnicy uczyli się prawidłowo używać prezerwatywy, negocjować z partnerem w zakresie uprawiania bezpiecznego seksu, jak i kontrolować czynniki wyzwalające ryzykowne zachowania i jak sobie radzić, otrzymali również materiały edukacyjne z zakresu identyfikacji ryzyka, sposobów redukcji ryzyka i plan redukcji ryzyka. Stosowanie substancji odurzających oceniano co tydzień na podstawie informacji pochodzących od uczestników badania i w oparciu o testy toksykologiczne moczu [77].

W ramach badania [77]-[78] oceniano następujące punkty końcowe z zakresu skuteczności klinicznej:

- ukończenie badania,
- odsetek uczestników, którzy przeszli badanie na wykrycie zakażenia wirusem HIV,
- liczba i czas trwania odbytych sesji poradnictwa,
- wpływ leczenia i poradnictwa na występowanie ryzykowanych zachowań seksualnych,
- odsetek uczestników kontynuujących leczenie (retencja) zdefiniowane jako nie opuszczenie ≥ 7 dni

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



leczenia,

- czas trwania abstynencji od substancji zakazanych,
- ocena jakości życia.

W badaniu nie analizowano profilu bezpieczeństwa.

Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej podano dla populacji ITT zdefiniowanej jako wszyscy uczestnicy zrandomizowani do badania. Okres obserwacji w badaniu wyniósł 14 tygodni [77].

Mitchell et al. 2013 [79]

Celem badania było porównanie skuteczności klinicznej produktu łączonego buprenorfina/nalokson stosowanego w połączeniu z poradnictwem w zakresie leczenia uzależnienia od opioidów w wersji standardowej lub rozszerzonej w populacji Afroamerykanów [79]. Badanie przedstawiono w pełnotekstowej publikacji [79].

Uczestników badania zrandomizowano do dwóch grup: grupy I leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson stosowanym w połączeniu ze standardową wersją poradnictwa oraz grupy II leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson stosowanym w połączeniu z rozszerzoną wersją poradnictwa. Dawka początkowa buprenorfiny w połączeniu buprenorfina/nalokson wyniosła 4-8 mg/dobę, dawkę w razie konieczności można było zwiększyć. Większość uczestników badania otrzymywała dawkę buprenorfiny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem w zakresie 8-24 mg/dobę w czasie leczenia podtrzymującego. Dawka podtrzymująca wyniosła 16 mg/dobę, a średnia dawka (z uwzględnieniem dawek z fazy indukcji) 12,9 mg/dobę. Dawka podtrzymująca została osiągnięta przez większość uczestników (80%) 4. dnia trwania badania [79]. Analizowane w badaniu dawki produktu łączonego (buprenorfina/nalokson) były zgodne z zaleceniami zawartymi w ChPL Suboxone® (maksymalna dobowo dawka 24 mg) [194]. W pierwszych tygodniach uczestnicy przyjmowali produkt łączony buprenorfina/nalokson w ośrodku pod nadzorem personelu medycznego, a następnie otrzymywali recepty i przyjmowali lek w warunkach domowych. Leczenie mogło trwać tak długo jak było to wskazane z medycznego punktu widzenia i jak długo chciał tego uczestnik. Po upływie okresu stabilizacji trwającym zwykle 6 miesięcy uczestnicy badania kontynuowali leczenie w ośrodkach podstawowej opieki zdrowotnej, ale nadal mogli kontynuować udział w sesjach poradnictwa w ramach programu prowadzonego w trakcie badania. Wersja standardowa poradnictwa obejmowała co najmniej 1 sesję grupową i 1 sesję indywidualną na tydzień, maksymalnie sesje mogły objąć 8 godzin (ogółem) na tydzień. Uczestników badania zachęcano do udziału w 12-stopniowym programie, dostępny był również udział w grupach zapobiegania nawrotom do uzależnienia 1 raz na tydzień. Natomiast, wersja rozszerzona poradnictwa obejmowała co najmniej 9 godzin tygodniowo w okresie około 45 dni. Sesje poradnictwa odbywały się 4 razy na tydzień przez co najmniej 2 godziny oraz 1 sesja indywidualna na tydzień. Celem sesji była edukacja z zakresu uzależnienia od opioidów,

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



zapobiegania nawrotom uzależnienia, leczenia uzależnienia, zapobiegania zakażeniom wirusem HIV, promocji zdrowia i grup wsparcia dla kobiet. Uczestników badania zachęcano do udziału w 12-stopniowym programie. Po zakończeniu udziału w wersji rozszerzonej poradnictwa uczestnicy kontynuowali terapię w ramach wersji standardowej poradnictwa. W ramach badania uczestników poddano szczegółowym ocenom na początku badania i po 3 oraz 6 miesiącach, uczestnicy byli zobowiązani dostarczyć również próbki moczu do testów toksykologicznych na obecność morfiny (metabolitu heroiny) i benzoilekgoniny (metabolit kokainy). Uczestnicy otrzymywali wynagrodzenie za udział w badaniu [79].

W ramach badania [79] oceniano następujące punkty końcowe z zakresu skuteczności klinicznej:

- ukończenie badania,
- ocena nasilenia uzależnienia od opioidów i kokainy w oparciu o kryteria DSM-IV,
- ocena próbek moczu w testach toksykologicznych na obecność opioidów i kokainy,
- stosowanie heroiny i kokainy oraz ocena aktywności przestępczej w ciągu ostatnich 30 dni w oparciu o skalę ASI,
- ocena jakości życia z zastosowaniem kwestionariusza WHOQOL-BREF,
- ocena częstości występowania zachowań zwiększających ryzyko zakażenia wirusem HIV w skali RAB,
- średnia dawka buprenorfiny w produkcie łączonym buprenorfina/nalokson,
- liczba i czas trwania odbytych sesji poradnictwa,
- odsetek uczestników kontynuujących leczenie (retencja) zdefiniowane jako leczenie z zastosowaniem buprenorfiny w oryginalnym programie lub w innym programie,
- ocena obciążenia i zadowolenia uczestnika z leczenia.

W badaniu nie analizowano profilu bezpieczeństwa.

Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej podano dla populacji ITT (brak definicji). Okres obserwacji w badaniu wyniósł 6 miesięcy [79].

Nielsen et al. 2012 [80], NCT00591617 [81]

Celem badania było porównanie skuteczności klinicznej produktu łączonego buprenorfina/nalokson stosowanego w połączeniu z różnymi opcjami terapii psychospołecznej w zakresie leczenia uzależnienia od opioidów [80]. Badanie przedstawiono w pełnotekstowej publikacji [80] oraz na stronie internetowej rejestru badań klinicznych [81]. Wartość dowodowa danych pochodzących z rejestrów badań klinicznych jest z definicji niższa i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych, z tego względu w niniejszym opracowaniu oparto się głównie na wynikach pochodzących z publikacji pełnotekstowej [80]. Ponadto, w referencji [81] brak wyników. Dotychczas nie opublikowano wyników badania, z wyjątkiem analizy porównującej

charakterystykę wyjściową uczestników stosujących heroinę lub opioidy przepisane na receptę oraz wyniki z fazy indukcji/stabilizacji [80].

Uczestników badania zrandomizowano do czterech grup, w każdej z nich stosowano leczenie farmakologiczne produktem łączonym buprenorfina/nalokson wraz z różnymi opcjami terapii psychospołecznej: w grupie I stosowano standardowe poradnictwo, w grupie II stosowano terapię behawioralno-poznawczą, w grupie III stosowano terapię wzmacniającą pozytywną motywację (ang. *Contingency Management*), w grupie IV stosowano terapię behawioralno-poznawczą w połączeniu z terapią wzmacniającą pozytywną motywację [81]. Najpierw uczestnicy brali udział w 2-tygodniowym okresie indukcji/stabilizacji, następnie rozpoczynali terapię psychospołeczną i kontynuowali ją przez 16 tygodni (do 18. tygodnia). Podczas kolejnych 16 tygodni farmakoterapii nie stosowano już terapii behawioralno-poznawczej, ani terapii wzmacniającej pozytywną motywację (do 34. tygodnia). Następnie dawkę produktu łączonego buprenorfina/nalokson stopniowo zmniejszano i ostatecznie przerywano leczenie (do 40. tygodnia). Ostatnią ocenę efektów leczenia przeprowadzono w 52. tygodniu trwania badania [80], [81]. W ramach standardowego poradnictwa trwającego po 10-15 minut, w którym brali udział wszyscy uczestnicy w fazie indukcji, omawiano zalecenia dotyczące przyjmowania leku, ostatnio stosowane narkotyki/leki oraz inne parametry leczenia wskazujące na postęp w terapii. Uczestników badania poinstruowano, aby przed przyjęciem pierwszej dawki produktu łączonego buprenorfina/nalokson nie stosowali heroiny lub innych opioidów przez co najmniej 10 godzin, a osoby leczone metadonem, aby przez co najmniej 72 godziny nie stosowały metadonu. W fazie indukcji uczestnicy otrzymali buprenorfinę w produkcie łączonym buprenorfina/nalokson w dawce 4 mg w ośrodku pod nadzorem personelu, możliwe było przyjęcie kolejnej dawki leku w razie konieczności. Dawka buprenorfiny w produkcie łączonym buprenorfina/nalokson wyniosła maksymalnie 16 mg/dobę 1. dnia, 8-16 mg/dobę 2. dnia, 12-24 mg/dobę 3. dnia, dawka podtrzymująca była stosowana w zakresie 8-24 mg/dobę [80]. Analizowane w badaniu dawki produktu łączonego (buprenorfina/nalokson) były zgodne z zaleceniami zawartymi w ChPL Suboxone® (maksymalna dobowo dawka 24 mg) [194]. Drugiego dnia fazy indukcji uczestnicy pozostawali w kontakcie z personelem medycznym i byli zobowiązani odwiedzić ośrodek jeszcze raz w pierwszym tygodniu leczenia. Stosowanie heroiny lub innych opioidów oceniano na podstawie informacji pochodzących od uczestników badania oraz w oparciu o wyniki testów toksykologicznych moczu [80].

W ramach badania [80], [81] oceniano następujące punkty końcowe z zakresu skuteczności klinicznej:

- ukończenie badania,
- odsetek uczestników pozostających w abstynencji od opioidów oceniany w oparciu o informacje samych uczestników, jak i o wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów,
- ocena nasilenia problemów związanych ze stosowaniem opioidów (np. nasilenie głodu narkotykowego),

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



- proporcja dni, w czasie których uczestnicy stosowali substancje uzależniające (alkohol, marihuanę, amfetaminę, metamfetaminę, benzodiazepiny, barbiturany), oszacowana w oparciu o informacje samych uczestników, jak i o wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność substancji uzależniających,
- czas trwania leczenia (retencja),
- ocena nasilenia zaburzeń psychicznych i nastroju w skali BDI i w kwestionariuszu SF-36,
- ocena częstości występowania zachowań zwiększających ryzyko zakażenia wirusem HIV,
- ocena stosowania się do zaleceń leczenia,
- porównanie charakterystyki wyjściowej uczestników stosujących heroinę lub opioidy przepisane na receptę oraz wyniki z fazy indukcji/stabilizacji.

W badaniu nie analizowano profilu bezpieczeństwa.

Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej podano dla populacji PP w publikacji [80]. Okres obserwacji w badaniu wyniósł 52 tygodnie [80], [81].

Lucas et al. 2010 [82], NCT00130819 [83]

Celem badania porównanie skuteczności klinicznej leczenia uzależnienia od opioidów za pomocą połączenia buprenorfiny z naloksonem w ramach ośrodków podstawowej opieki zdrowotnej lub programów leczenia uzależnienia w populacji osób zakażonych wirusem HIV [82]. Badanie przedstawiono w publikacji pełnotekstowej [82] oraz na stronie internetowej rejestru badań klinicznych [83], ponieważ wartość dowodowa danych pochodzących z rejestrów badań klinicznych jest z definicji niższa, dlatego nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych. Z tego względu w niniejszym opracowaniu oparto się na wynikach pochodzących z publikacji pełnotekstowej [82], ponadto, w referencji [83] brak jest wyników.

Uczestników badania zrandomizowano do 2 grup: w grupie badanej uczestników leczono w ośrodku podstawowej opieki zdrowotnej, a w grupie kontrolnej uczestników kierowano do programu leczenia uzależnienia. W obu grupach stosowano leczenie za pomocą połączenia buprenorfiny z naloksonem w postaci tabletki podjęzykowej. W grupie badanej przeszkolona pielęgniarka wydawała leki. Faza indukcji wyniosła 2 dni, w tym czasie możliwe było podanie 3 dawek leku w celu dostosowania dawki do nasilenia objawów odstawienia. Po zakończeniu fazy indukcji uczestnicy badania otrzymywali zapas leków w ośrodku 3 razy na tydzień w okresie 2-4 tygodni stabilizacji leczenia, po tym czasie zapas leków otrzymywali raz na tydzień, pod warunkiem, że wyniki 4 kolejnych testów toksykologicznych moczu były negatywne w odniesieniu do obecności śladów opioidów i kokainy. Uczestnicy badania odbywali wizytę u lekarza 4-6 tygodni po rozpoczęciu leczenia oraz w razie konieczności. Osoby, które opuściły 3 dawki leku, musiały ponownie rozpocząć fazę indukcji. W trakcie wizyt kontrolnych w ośrodku, trwających 10-40 minut, uczestnicy brali udział w: indywidualnych sesjach terapeutycznych,

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



testach toksykologicznych moczu na obecność narkotyków, przyjmowali lek i otrzymywali zapas leków wystarczający do kolejnej wizyty w ośrodku. Mediana dawki buprenorfiny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem wyniosła 16 mg/dobę (zakres międzykwartylowy: 8-24 mg/dobę). Analizowane w badaniu dawki połączenia buprenorfiny z naloksonem były zatem zgodne z zaleceniami dotyczącymi dawkowania produktu łączonego zawartymi w ChPL Suboxone® [194]. W grupie kontrolnej uczestnicy badania brali udział w intensywnym, zindywidualizowanym programie leczenia uzależnienia od opioidów (w zależności: od położenia ośrodka, wymagań związanych z ubezpieczeniem, dostępności leczenia, preferencji uczestnika). Opiekun uczestnika kontrolował udział uczestnika w wybranym programie leczenia uzależnienia. Brak danych dotyczących dawkowania połączenia buprenorfiny z naloksonem w tej grupie uczestników badania [82]. Podczas każdej wizyty w ośrodku (na początku badania oraz w 1., 3., 6., 9., 12. miesiącu) uczestnicy wykonywali testy toksykologiczne moczu na obecność narkotyków oraz uzupełniali kwestionariusz. Tylko wyniki tych testów toksykologicznych moczu uwzględniono w badaniu, nie brano pod uwagę wyników testów toksykologicznych moczu przeprowadzanych w ramach programów leczenia uzależnienia oraz w ramach leczenia w ośrodkach podstawowej opieki zdrowotnej. Liczbę limfocytów CD4 i stężenie RNA wirusa HIV oceniano na początku badania oraz w 6. i 12. miesiącu trwania badania. Analizowano również wyniki medyczne uczestników na początku badania oraz kwartalnie w celu oceny efektywności leczenia przeciwwirusowego. Uczestników wynagradzano pieniądze za udział w badaniu [82].

W ramach badania [82]-[83] oceniano następujące punkty końcowe z zakresu skuteczności klinicznej:

- uczestniczenie w leczeniu uzależnienia, o którym informowali sami uczestnicy badania podczas wizyt w ośrodku,
- pozytywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów (opiatów lub oksykodonu) lub kokainy,
- wizyty w ośrodku w ramach leczenia zakażenia wirusem HIV,
- czas trwania (miesiące) leczenia przeciwwirusowego,
- zmiany w stężeniu RNA wirusa HIV i w liczbie limfocytów CD4,
- odsetek wizyt w ambulatorium lub hospitalizacji.

Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej podano dla populacji ITT (brak definicji). W badaniu nie oceniano profilu bezpieczeństwa leku. Okres obserwacji w badaniu wyniósł 12 miesięcy [82].

Sullivan et al. 2006 [84]

Celem badania była ocena skuteczności klinicznej stosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem oraz z dwoma rodzajami terapii psychospołecznej w populacji osób zakażonych wirusem HIV w leczeniu podtrzymującym w terapii uzależnienia od opioidów w ośrodku podstawowej opieki

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



zdrowotnej zajmującym się leczeniem osób zakażonych wirusem HIV. Wyniki badania opublikowano w pełnotekstowym artykule [84].

Uczestników badania zrandomizowano do 2 grup: w grupie kontrolnej uczestnicy brali udział w spotkaniach z lekarzem, a w grupie badanej brali udział w spotkaniach z lekarzem oraz w dodatkowych sesjach terapeutycznych [84]. Wszyscy uczestnicy badania brali udział 1 raz na 2 tygodnie w spotkaniach z lekarzem przeszkolonym w leczeniu uzależnień i doświadczonym w leczeniu osób zakażonych wirusem HIV, które trwały 15 minut i dotyczyły medycznych aspektów leczenia. Lekarz kontrolował: stosowanie leków, objawy uzależnienia i postępy leczenia. W ramach dodatkowych, cotygodniowych sesji terapeutycznych, uczestnicy badania z grupy badanej brali udział w 30-minutowych spotkaniach prowadzonych przez przeszkolone pielęgniarki, stanowiących rozszerzony wariant spotkań z lekarzem oraz w 15-minutowych sesjach mających na celu skłonienie uczestników do stosowania się do zaleceń terapii, zarówno dotyczących przyjmowania połączenia buprenorfiny z naloksonem, jak i leków stosowanych w terapii zakażenia wirusem HIV [84]. Połączenie buprenorfiny z naloksonem stosowano w postaci tabletki podjęzykowej. Pierwszego dnia badania uczestnicy otrzymali dawkę buprenorfiny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem wynoszącą 8 mg/dobę, drugiego dnia – 12 mg/dobę, a trzeciego dnia i w kolejnych dniach – 16 mg/dobę. Protokół badania dopuszczał możliwość zwiększenia dawki buprenorfiny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem do 20 lub 24 mg/dobę. Dawkę leku zwiększano, jeśli wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów były nadal pozytywne lub uczestnik odczuwał objawy odstawienia lub głodu narkotykowego. Analizowane w badaniu dawki produktu łączonego (buprenorfina/nalokson) były zgodne z zaleceniami zawartymi w ChPL Suboxone® [194]. Przez kolejne 2 tygodnie stabilizowano leczenie uczestników badania, 3 razy w tygodniu odwiedzali oni ośrodek i otrzymywali 1 dawkę leku, którą przyjmowali pod nadzorem oraz 1-2 dawki leku na następne dni, które przyjmowali w domu. W ciągu kolejnych 10 tygodni leczenia podtrzymującego uczestnicy odwiedzali ośrodek 1 raz na tydzień i otrzymywali 1 dawkę leku, którą przyjmowali pod nadzorem oraz 6 dawek leku na pozostałe dni, które przyjmowali w domu. Po zakończeniu leczenia podtrzymującego uczestnicy badania mieli do wyboru stopniowe zmniejszanie dawki leku, aż do jego odstawienia lub kontynuację leczenia [84]. Klinicznie stabilnym uczestnikom, którzy zakończyli 12 tygodniowe leczenie i którzy nie stosowali już narkotyków, zaproponowano kontynuację leczenia buprenorfiną w połączeniu z naloksonem w ośrodku. Otrzymywali oni zapasy leku 1 raz na 2 tygodnie i co miesiąc odbywali spotkania z lekarzem oraz sesje terapeutyczne jeśli była taka potrzeba w celu zapobiegnięcia powrotowi do uzależnienia [84].

W ramach badania [84] oceniano następujące punkty końcowe z zakresu skuteczności klinicznej:

- kontynuację leczenia (retencję) połączeniem buprenorfiny z naloksonem,
- stosowanie zakazanych substancji (opiodów lub kokainy) w oparciu o informacje pochodzące od

- uczestników, jak i testy toksykologiczne moczu,
- liczbę limfocytów CD4,
 - stężenie RNA wirusa HIV wariant 1 (logarytm dziesiętny (\log_{10})),
 - stosowanie się do zaleceń dotyczących przyjmowania połączenia buprenorfiny z naloksonem oraz leków stosowanych w trakcie terapii zakażenia wirusem HIV, co oceniano na podstawie zużycia leków,
 - wyniki badań dotyczących funkcjonowania wątroby,
 - ryzykowne zachowania związane z możliwością przekazania zakażenia wirusem HIV w oparciu o skalę ARI,
 - stan zdrowia mierzony za pomocą kwestionariusza *Medical Outcomes Study 36-item Short Form Health Survey*,
 - zadowolenie uczestnika z leczenia w oparciu o zmodyfikowaną skalę *Likert*.

Testy toksykologiczne moczu obejmowały również analizę pod kątem obecności metabolitów morfiny, oksykodonu lub metadonu. Wyniki testów toksykologicznych moczu uznawano za pozytywne jeśli stwierdzono przekroczenie stężeń granicznych ustalonych na poziomie: 300 ng/mL w przypadku opioidów i 1000 ng/mL w przypadku metadonu i oksykodonu. Niedostarczenie próbki moczu uznawano za wynik pozytywny testu toksykologicznego [84].

Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej podano dla populacji PP, którą zdefiniowano jako uczestnicy badania, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę połączenia buprenorfiny z naloksonem. W badaniu nie oceniano profilu bezpieczeństwa leku. Okres obserwacji w badaniu wyniósł 12 tygodni [84].

Tetrault et al. 2012 [85]; NCT00317460 [86]

Celem badania [85]-[86] była ocena skuteczności klinicznej leczenia za pomocą produktu łączonego buprenorfina/nalokson (w postaci podjęzykowej tabletki) uzależnienia od opioidów w populacji osób zakażonych wirusem HIV. Wyniki badania opisano w oparciu o pełnotekstową publikację [85] oraz opis badania dostępny na stronie internetowej rejestru badań klinicznych [86]. Wartość dowodowa doniesień konferencyjnych jest z definicji niższa, dlatego nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych, z tego względu w niniejszym opracowaniu oparto się przede wszystkim na wynikach pochodzących z publikacji pełnotekstowej [85]. Uczestników badania zrandomizowano do 2 grup: grupę I leczono produktem łączonym buprenorfina/nalokson i dodatkowo uzupełniono sesjami poradnictwa w zakresie radzenia sobie z uzależnieniem od opioidów (zintensyfikowane leczenie), grupę II leczono produktem łączonym buprenorfina/nalokson (standardowe leczenie). Uczestnicy badania otrzymali produkt łączony buprenorfinę/nalokson w dawce 8 mg/dobę/ 2 mg/dobę pierwszego dnia, w dawce 12 mg/dobę/ 3 mg/dobę drugiego dnia, w dawce 16 mg/dobę/ 4 mg/dobę trzeciego dnia. Istniała możliwość zwiększenia dawki produktu łączonego

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



buprenorfina/nalokson do 20 mg/dobę/ 5 mg/dobę lub 24 mg/dobę/ 6 mg/dobę w razie potrzeby. Stosowane w badaniu dawki produktu łączonego buprenorfina/nalokson były zgodne z zaleceniami zawartymi w ChPL Suboxone® [194]. Faza indukcji leku i stabilizacji dawki trwała 2 tygodnie, przez ten czas uczestnicy badania odwiedzali ośrodek 2-3 razy w tygodniu w celu przyjęcia pod nadzorem dawki leku i otrzymania pozostałych dawek do przyjęcia w warunkach domowych. Po upływie 2 pierwszych tygodni leczenia, uczestników badania zrandomizowano do 2 grup i kontynuowali oni leczenie podtrzymujące przez 10 tygodni (3.-12. tydzień). Uczestnicy badania z grupy I odbywali wizyty kontrolne w ośrodku trwające 45 minut, co tydzień, otrzymywali wówczas zapas leków na tydzień. Uczestnicy badania z grupy II odbywali wizyty kontrolne trwające 15 minut, 1 raz na dwa tygodnie i otrzymywali zapas leków na 14 dni. Uczestnicy badania mieli możliwość zmiany terapii (np. na leczenie podtrzymujące metadonem) w przypadku gdy mieli 3 kolejne, pozytywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów i/lub kokainy, pomimo zwiększenia dawki produktu łączonego buprenorfina/nalokson do 24 mg/dobę/ 6 mg/dobę [85].

W ramach badania [85]-[86] oceniano następujące punkty końcowe z zakresu skuteczności klinicznej:

- odsetek negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów,
- czas trwania abstynencji od opioidów zgłaszana przez uczestników badania,
- stosowanie innych od opioidów substancji uzależniających mierzone w oparciu o odsetek negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu oraz zgłaszane przez uczestników badania,
- odsetek negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność kokainy,
- ukończenie udziału w badaniu (zdefiniowane jako spełnienie kryteriów: 3 kolejne, pozytywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów i/lub kokainy, pomimo zwiększenia dawki produktu łączonego buprenorfina/nalokson do 24 mg/dobę/ 6 mg/dobę, nie odbywanie zaplanowanych wizyt kontrolnych w ośrodku i nie stosowanie się do zaleceń leczenia),
- stosowanie się do zaleceń leczenia uzależnienia od opioidów i zakażenia wirusem HIV mierzone w oparciu o ilość przyjętych przez uczestników badania leków,
- efekty leczenia zakażenia wirusem HIV oceniane za pomocą pomiaru liczby limfocytów CD4 i poziomu wirerii w odstępach 4-tygodniowych,
- częstość ryzykownych zachowań związanych z zakażeniem wirusem HIV mierzona za pomocą kwestionariusza ARI (ang. *AIDS Risk Inventory*).

W badaniu nie analizowano profilu bezpieczeństwa.

Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej podano dla populacji ITT (brak definicji). W badaniu nie oceniano profilu bezpieczeństwa produktu łączonego buprenorfina/nalokson. Okres obserwacji trwał 12 tygodni [85].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Liebschutz et al. 20014 [89]

Celem badania było określenie, czy podawanie buprenorfiny i naloksonu podczas czasie hospitalizacji pacjentów uzależnionych od narkotyków opioidowych oraz połączenie podania leku z jednoczesnym włączeniem do programu leczenia uzależnień opioidowych za pomocą buprenorfiny w ramach leczenia substytucyjnego (ang. *Opioid Agonist Treatment; OAT*) po wypisaniu pacjenta: zwiększa odsetek pacjentów gotowych wziąć udział w programie leczenia substytucyjnego (OAT), zwiększa odsetek pacjentów trwale zaangażowanych w program leczenia substytucyjnego (OAT) oraz obniża odsetek pacjentów stosujących nielegalne opioidy po 6 miesiącach od hospitalizacji [89].

145 uczestników badania poddano randomizacji, z czego 139 osób w wyniku randomizacji przydzielono do 2 grup: grupy z detoksyfikacją (n=67) i grupy łączonej (n=72). W badaniu zastosowano randomizację blokową. W obydwu grupach pierwszy dzień leczenia opierał się na zastosowaniu buprenorfiny w dawce 2 mg oraz naloksonu w dawce 0,5 mg w formie podjęzykowych tabletek do 4 razy na dobę (maksymalna łączna dzienna dawka buprenorfiny wyniśi 8 mg). W grupie chorych z detoksyfikacją w kolejnym etapie stopniowo zmniejszano dawkę buprenorfiny, od 8 mg w dniu drugim, 6 mg w dniu trzecim, 4 mg w dniu czwartym, po 2 mg w dniu piątym. Następnie pacjent był wypisywany do domu. Personel badawczy oferował dodatkowe informacje na temat leczenia uzależnień poza szpitalem. W grupie łączonej pacjenci otrzymywali buprenorfinę i nalokson w dawce 12 mg w dniu drugim, 16 mg w dniu trzecim oraz w każdym kolejnym dniu do końca hospitalizacji. Przed wypisaniem pacjenta, personel badawczy przeprowadzał rozmowę z pacjentem oraz ułatwiał włączenie do programu leczenia uzależnień opioidowych za pomocą buprenorfiny w ramach leczenia substytucyjnego (OAT). Następnie, personel prowadzący program leczenia uzależnień kontaktował się z pacjentem i umawiał pierwsze spotkanie programowe w okresie 7 dni od wypisu ze szpitala [89].

Z uczestnikami badania przeprowadzono wywiad (osobiście lub telefonicznie) po 1, 3 oraz 6 miesiącach.

Analizowane w badaniu dawki produktu łączonego (buprenorfina/nalokson) były zgodne z zaleceniami zawartymi w ChPL Suboxone® [194].

W ramach badania [89] oceniano następujące punkty końcowe z zakresu skuteczności klinicznej:

- odsetek pacjentów, którzy przystąpili do programu leczenia substytucyjnego (OAT),
- długość stosowania nielegalnych opioidów (w okresie 30 dni przed wywiadem po 1, 3 oraz 6 miesiącach),
- czas do przystąpienia do programu leczenia substytucyjnego (OAT),
- liczba dni trwania programu leczenia substytucyjnego (OAT) – liczba dni, w których pacjent przyjmował przepisany lek z programu (buprenorfinę lub meta don) na 30 dni przed wywiadem po

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



1, 3 oraz 6 miesiącach.

Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej podano dla populacji pacjentów poddanych randomizacji – nie podano definicji. W badaniu nie oceniano profilu bezpieczeństwa leku. Okres obserwacji w badaniu wyniósł 6 miesięcy [89].

5.4.1.1. Analiza skuteczności klinicznej stosowania produktu łączonego: buprenorfina/nalokson (produkt leczniczy Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie (porównanie bezpośrednie na podstawie wyników randomizowanych badań klinicznych; populacja ogólna lub populacja osób zakażonych wirusem HIV; I linia leczenia)

Badanie o akronimie POATS: Weiss et al. 2010 [20], Weiss et al. 2011 [21], Weiss et al. 2011 [22], Potter et al. 2010 [23], Upadhyay et al. [24]-[25], Dreifuss et al. 2013 [26], Nielsen et al. 2014 [27], Sparenborg et al. 2012 [28], Griffin et al. 2014 [29], McHugh et al. 2014 [30], Weiss et al. 2014 [31], McDermott et al. 2015 [32], Potter et al. 2015 [33], NCT00316277 [34]-[35]

Odsetek korzystnych wyników leczenia

W ramach badania [20]-[35] oceniano liczbę i odsetek uczestników, którzy osiągnęli korzystny wynik leczenia uzależnienia. Korzystny wynik w fazie I badania zdefiniowano jako ukończenie 12 tygodni leczenia, podczas których opioidy stosowano nie częściej niż 4 dni w tygodniu (w oparciu o informacje pochodzące od uczestnika badania), brak stwierdzenia pozytywnych wyników 2 kolejnych testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów, brak stosowania innych metod leczenia uzależnienia (z wyjątkiem uczestniczenia w spotkaniach grup wsparcia) i nie więcej niż brak 1 wyniku testu toksykologicznego moczu w ciągu 12 tygodni. Osoby, które nie spełniły wszystkich kryteriów definicji pomyślnego leczenia uzależnienia w fazie I, brały udział w fazie II badania. Korzystny wynik w fazie II badania zdefiniowano jako pozostawanie w abstynencji od stosowania opioidów w 12. tygodniu leczenia (ostatni tydzień fazy stabilizacji leczenia produktem łączonym buprenorfina/nalokson) i przez co najmniej 2 z 3 ostatnich tygodni (9.-11. tydzień). Abstynencję określano w oparciu o wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów, za pomocą których weryfikowano informacje pochodzące od uczestników. Brakujące próbki moczu uznawano za wynik pozytywny testu toksykologicznego moczu na obecność opioidów. Korzystny wynik leczenia uzależnienia w 24. tygodniu badania zdefiniowano jako pozostawanie w abstynencji od stosowania opioidów w 24. tygodniu leczenia i przez co najmniej 2 z 3 ostatnich tygodni (22.-24. tydzień) [21].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 55. Liczba i odsetek uczestników, którzy uzyskali korzystny wynik leczenia uzależnienia w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach standardowego leczenia uzależnienia uzupełnionego sesjami poradnictwa z zakresu terapii uzależnienia, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem w ramach standardowego leczenia uzależnienia, w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [21], [30].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana Buprenorfina/nalokson (standardowe leczenie + poradnictwo) [n/N (% [95% CI])]	Grupa kontrolna Buprenorfina/nalokson (standardowe leczenie) [n/N (% [95% CI])]	RB [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
Korzystny wynik leczenia	faza I badania	19/329 (5,8 [3,5; 8,9])	24/324 (7,4 [4,8; 10,8])	0,78 [0,44; 1,38]	>0,05* 0,36^	-
	faza II badania	93/180 (51,7 [44,1; 59,2])	84/180 (46,7 [39,2; 54,2])	1,11 [0,90; 1,37]	>0,05* 0,27^	-
	faza obserwacji	18/180 (10,0 [6,0; 15,3])	13/180 (7,2 [3,9; 12,0])	1,38 [0,71; 2,71]	>0,05 0,22^	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ wartości podane w publikacji [21].

W grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach standardowego leczenia uzależnienia uzupełnionego udziałem w sesjach poradnictwa z zakresu leczenia uzależnienia **podobny ($p > 0,05$) odsetek uczestników uzyskał korzystny wynik leczenia w porównaniu do grupy kontrolnej** otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem w ramach jedynie standardowego leczenia uzależnienia, w każdej z analizowanych faz leczenia oraz obserwacji.

W sumie 6,6% (43/653) uczestników uzyskało korzystny wynik leczenia w fazie I, 49,2% (177/360) w fazie II badania i 8,6% (31/360) w fazie obserwacji. Na brak istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) między ocenianymi grupami nie wpływały inne zmienne, takie jak: płeć, wiek, nie stwierdzono również istotnej statystycznie ($p > 0,05$) interakcji między ośrodkiem leczenia i metodą leczenia (standardowe leczenie uzależnienia w połączeniu z sesjami poradnictwa vs standardowe leczenie uzależnienia). Dodatkowa analiza wykazała, że **istotnie statystycznie ($p < 0,001$) większy odsetek uczestników osiągał korzystny wynik leczenia uzależnienia w fazie II badania (49,2%) w porównaniu do fazy obserwacji (8,6%) [21].**

Całkowita abstynencja

Całkowitą abstynencję zdefiniowano w badaniu [19]-[30] jako liczbę i odsetek uczestników pozostających w abstynencji w ciągu ostatnich 4 tygodni fazy II badania (9.-12. tydzień) oraz fazy obserwacji (21.-24. tydzień) [21].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 56. Liczba i odsetek uczestników pozostających w całkowitej abstynencji od opioidów w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach standardowego leczenia uzależnienia uzupełnionego sesjami poradnictwa z zakresu terapii uzależnienia, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem w ramach standardowego leczenia uzależnienia, w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [21].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana Buprenorfina/nalokson (standardowe leczenie + poradnictwo) [n/N (%)]	Grupa kontrolna Buprenorfina/nalokson (standardowe leczenie) [n/N (%)]	RB [95% CI]*	Wartość p	NNT [95% CI]*
Całkowita abstynencja	faza II badania	70/180 (38,9)	61/180 (33,9)	0,28 [0,17; 0,45]	<0,05* 0,25^	5 [4; 7]
	faza obserwacji	13/180 (7,2)	11/180 (6,1)	1,18 [0,55; 2,52]	>0,05* 0,59^	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ wartości podane w publikacji [21], obliczone w oparciu o metodę uogólnionego równania estymacji (ang. *Generalized Estimating Equation; GEE*).

Istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większy odsetek uczestników w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach standardowego leczenia uzależnienia uzupełnionego udziałem w sesjach poradnictwa z zakresu leczenia uzależnienia **pozostał w całkowitej abstynencji od opioidów przez okres ostatnich 4 tygodni leczenia** (faza II badania) **w porównaniu do grupy kontrolnej** otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem w ramach jedynie standardowego leczenia uzależnienia (Autorzy badania [20]-[35] nie wykazali istotnej statystycznie różnicy ($p = 0,25$) między porównywanymi grupami [22]; rozbieżności w uzyskanych wynikach w zakresie istotności statystycznej wynikają z różnic związanych z obliczeniami, w analizie wykonano proste porównania między grupami w celu obliczenia parametru RB, podczas gdy Autorzy badania [20]-[35] zastosowali bardziej złożoną metodę uogólnionego równania estymacji). Parametr NNT wyniósł 5, co oznacza, że 1 uczestnik spośród 5 leczonych połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach standardowego leczenia uzależnienia uzupełnionego udziałem w sesjach poradnictwa z zakresu leczenia uzależnienia, zamiast jedynie standardowego leczenia uzależnienia, pozostanie w abstynencji od opioidów w okresie obserwacji 4 tygodni.

W grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach standardowego leczenia uzależnienia uzupełnionego udziałem w sesjach poradnictwa z zakresu leczenia uzależnienia **podobny ($p > 0,05$) odsetek uczestników pozostał w abstynencji od opioidów w ciągu ostatnich 4 tygodni fazy obserwacji w porównaniu do grupy kontrolnej** otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem w ramach jedynie standardowego leczenia uzależnienia.

Korzystny wynik leczenia w oparciu o testy toksykologiczne moczu na obecność opioidów

Istotnie statystycznie ($p < 0,001$) większy odsetek uczestników osiągał korzystny wynik leczenia uzależnienia w fazie II badania w 12. tygodniu (36,4%) w porównaniu do fazy obserwacji w 24.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



tygodniu (6,7%). Powyższe wyniki potwierdzają wyniki testów toksykologicznych moczu. Odsetek pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów w fazie II badania w 13.-24. tygodniu (faza zmniejszania dawki leku i okres obserwacji) wyniósł 58,1% i był istotnie statystycznie większy ($p < 0,001$) w porównaniu do 1.-12. tygodnia leczenia – 39,1% [22].

Wpływ przewlekłego bólu na wyniki leczenia

W ramach badania [20]-[35] przeprowadzono dodatkową analizę oceniającą wpływ przewlekłego bólu na wyniki leczenia uzależnienia w fazie I i w fazie II badania. W analizie oszacowano liczbę i odsetek uczestników badania (niezależnie od randomizacji do poszczególnych grup: grupy badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach standardowego leczenia uzależnienia uzupełnionego udziałem w sesjach poradnictwa z zakresu leczenia uzależnienia lub grupy kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem w ramach jedynie standardowego leczenia uzależnienia), którzy uzyskali korzystny wynik leczenia w zależności od tego czy przy naborze do badania zgłaszali występowanie przewlekłego bólu czy byli od niego wolni [22], [35].

Tabela 57. Liczba i odsetek uczestników ze stwierdzonym przewlekłym bólem lub bez bólu przy naborze do badania, którzy uzyskali korzystny wynik leczenia uzależnienia w obu analizowanych grupach leczonych połączeniem buprenorfiny z naloksonem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [22], [35].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa I Buprenorfina/nalokson Przewlekły ból [n/N (%)]	Grupa II Buprenorfina/nalokson Brak przewlekłego bólu [n/N (%)]	RB [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
Korzystny wynik leczenia	faza I badania	30/379 (7,9)	13/274 (4,7)	1,67 [0,90; 3,12]	>0,05* 0,25^	-
	faza II badania	79/149 (53,0)	98/211 (46,4)	1,14 [0,92; 1,41]	>0,05* 0,25^	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ wartości podane w publikacji [21], obliczone w oparciu o metodę uogólnionego równania estymacji (ang. *Generalized Estimating Equation; GEE*).

Obecność lub brak przewlekłego bólu u uczestników przy naborze do badania nie wpływał istotnie statystycznie ($p > 0,05$) na uzyskanie korzystnego wyniku leczenia, zarówno podczas fazy I, jak i fazy II leczenia uzależnienia.

Nie stwierdzono istotnej statystycznie ($p > 0,05$) interakcji między występowaniem lub nie przewlekłego bólu, a stosowanym leczeniem (standardowe leczenie uzależnienia w połączeniu z sesjami poradnictwa vs standardowe leczenie uzależnienia) [22].

Wpływ stosowania heroiny na wyniki leczenia

W badaniu [20]-[35] dodatkowo przeanalizowano wpływ stosowania heroiny na wyniki leczenia uzależnienia w fazie I i w fazie II. W analizie oszacowano liczbę i odsetek uczestników badania

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



(niezależnie od randomizacji do poszczególnych grup: grupy badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach standardowego leczenia uzależnienia uzupełnionego udziałem w sesjach poradnictwa z zakresu leczenia uzależnienia lub grupy kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem w ramach jedynie standardowego leczenia uzależnienia), którzy uzyskali korzystny wynik leczenia zależnie od tego czy przy naborze do badania stosowali heroinę czy jej nie stosowali [22], [35].

Tabela 58. Liczba i odsetek uczestników stosujących lub niestosujących heroinę, którzy uzyskali korzystny wynik leczenia uzależnienia w obu analizowanych grupach leczonych połączeniem buprenorfiny z naloksonem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [22], [35].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa I Buprenorfina/nalokson Stosowanie heroiny [n/N (%)]	Grupa I Buprenorfina/nalokson Nie stosowanie heroiny [n/N (%)]	RB [95% CI]*	Wartość p	NNH [95% CI]*
Korzystny wynik leczenia	faza I badania	9/150 (6,0)	34/503 (6,8)	0,89 [0,44; 1,77]	>0,05* >0,05^	-
	faza II badania	37/100 (37,0)	140/260 (53,8)	0,69 [0,51; 0,89]	<0,05* 0,002^	6 [4; 19]

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ wartości podane w publikacji [21], obliczone w oparciu o metodę uogólnionego równania estymacji (ang. *Generalized Estimating Equation; GEE*).

Istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszy odsetek uczestników wcześniej stosujących heroinę osiągnął korzystny wynik leczenia przez okres ostatnich 4 tygodni leczenia (faza II badania) w porównaniu do uczestników wcześniej niestosujących heroiny. Parametr NNH wyniósł 6 co oznacza, że 1 uczestnik spośród 6 wcześniej stosujących heroinę, leczonych połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach leczenia uzależnienia, nie osiągnie korzystnego wyniku leczenia w fazie II badania w okresie obserwacji wynoszącym 4 tygodnie.

Podobny ($p > 0,05$) odsetek uczestników wcześniej stosujących heroinę osiągnął korzystny wynik leczenia w porównaniu do uczestników wcześniej niestosujących heroiny w I fazie badania.

Nie stwierdzono istotnej statystycznie ($p > 0,05$) interakcji między przyjmowaniem lub nie heroiny, a stosowanym leczeniem (standardowe leczenie uzależnienia w połączeniu z sesjami poradnictwa vs standardowe leczenie uzależnienia) [22].

Ryzyko nieukończenia udziału w badaniu

W ramach badania [20]-[35] oceniano również liczbę i odsetek uczestników, którzy nie ukończyli udziału w badaniu [22], [35].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 59. Liczba i odsetek uczestników, którzy nie ukończyli udziału w badaniu w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach standardowego leczenia uzależnienia uzupełnionego sesjami poradnictwa z zakresu terapii uzależnienia, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem w ramach standardowego leczenia uzależnienia, w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [22], [35].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana Buprenorfina/nalokson (standardowe leczenie + poradnictwo) [n/N (%)]	Grupa kontrolna Buprenorfina/nalokson (standardowe leczenie) [n/N (%)]	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95% CI]
Ryzyko nieukończenia udziału w badaniu	faza I	90/329 (27,4)*	75/324 (23,1)*	1,18 [0,91; 1,54]	>0,05	-
	faza II	19/180 (10,6)*	19/180 (10,6)*	1,00 [0,55; 1,81]	>0,05	-

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Ryzyko nieukończenia udziału w badaniu było porównywalne ($p > 0,05$) w obu ocenianych grupach (w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach standardowego leczenia uzależnienia uzupełnionego udziałem w sesjach poradnictwa z zakresu leczenia uzależnienia oraz w grupie kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem w ramach jedynie standardowego leczenia uzależnienia), zarówno w fazie I, jak i w fazie II badania.

Udział badanych w leczeniu

W ramach badania [20]-[35] oceniano średnią liczbę wizyt kontrolnych w ośrodku odbytych przez uczestników w ramach standardowego leczenia uzależnienia oraz średnią liczbę sesji poradnictwa, w których brali udział. W fazie I badania średnia liczba odbytych wizyt kontrolnych w ośrodku w ramach standardowego leczenia uzależnienia wyniosła 4,5 (SD: 1,5), co stanowiło 81,5% wszystkich możliwych, zaplanowanych wizyt, a w fazie II badania średnia liczba wizyt kontrolnych odbytych w ośrodku w ramach standardowego leczenia uzależnienia wyniosła 14,0 (SD: 4,2), co stanowiło 82,4% wszystkich możliwych, zaplanowanych wizyt. Ponadto, w fazie I badania średnia liczba odbytych sesji poradnictwa wyniosła 6,6 (SD: 3,5), co stanowiło 71,7% wszystkich możliwych, zaplanowanych sesji, a w fazie II badania średnia liczba odbytych sesji poradnictwa wyniosła 11,6 (SD: 5,2), co stanowiło 64,4% wszystkich możliwych, zaplanowanych sesji [22].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 60. Średnia liczba wizyt kontrolnych w ośrodku odbyta w ramach standardowego leczenia uzależnienia w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach standardowego leczenia uzależnienia uzupełnionego sesjami poradnictwa z zakresu terapii uzależnienia, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem w ramach standardowego leczenia uzależnienia, w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [22].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana Buprenorfina/nalokson (standardowe leczenie + poradnictwo) [średnia ± SD]	Grupa kontrolna Buprenorfina/nalokson (standardowe leczenie) [średnia ± SD]	MD [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
Wizyty kontrolne w ośrodku odbyte w ramach standardowego leczenia uzależnienia [n]	Faza I	4,40±1,50 (N=329)	4,50±1,50 (N=324)	-0,1 [-0,33; 0,13]	>0,05* 0,39^	-
	Faza II	14,10±4,40 (N=180)	13,90±4,00 (N=180)	0,2 [-0,67; 1,07]	>0,05* 0,21^	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ wartości podane w publikacji [22].

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pomiędzy porównywanymi grupami w częstości odbytych wizyt kontrolnych w ośrodku w ramach leczenia uzależnienia (grupa badana leczona połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach standardowego leczenia uzależnienia uzupełnionego udziałem w sesjach poradnictwa z zakresu leczenia uzależnienia vs grupa kontrolna otrzymująca połączenie buprenorfiny z naloksonem w ramach jedynie standardowego leczenia uzależnienia), zarówno w fazie I, jak i w fazie II badania.

Dawki buprenorfiny/naloksonu stosowane w trakcie badania

W ramach badania [20]-[35] oszacowano liczbę i odsetek uczestników, którzy stosowali określone dawki produktu łączonego buprenorfina/nalokson. W fazie I badania dawkę buprenorfiny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem wynoszącą 8 mg/dobę stosowało 8,1% uczestników (53/653), dawkę 12 mg/dobę – 17,8% (116/653), dawkę 16 mg/dobę – 38,1% (249/653), dawkę 20 mg/dobę – 9,5% (62/653), dawkę 24 mg/dobę – 13,2% (86/653), inne dawki – 13,3% (87/653). Natomiast, w fazie II badania dawkę buprenorfiny w produkcie łączonym buprenorfina/nalokson wynoszącą 12 mg/dobę stosowało 14,2% uczestników (51/360), dawkę 16 mg/dobę – 27,5% (99/360), dawkę 20 mg/dobę – 13,9% (50/360), dawkę 24 mg/dobę – 15,8% (57/360), dawkę 32 mg/dobę – 10,8% (39/360), inne dawki – 17,8% (64/360) [22].

Stosowanie się do zaleceń lekarskich

Stosowanie się do zaleceń lekarskich w zakresie przyjmowania leków oceniono w oparciu o informacje pochodzące od uczestników badania [20]-[35]. W fazie I badania 95,5% dawek leków zostało przyjętych zgodnie z zaleceniami, a w fazie II – 98,1% dawek [22].

Dodatkowe analizy przeprowadzone w ramach badania [20]-[35]

W publikacji [23] przedstawiono nową metodę diagnozowania uzależnienia od opioidów w oparciu o kryteria DSM-IV, która pozwala na rozróżnienie uzależnienia będącego konsekwencją stosowania opioidów przepisywanych na receptę od uzależnienia będącego skutkiem stosowania heroiny.

Natomiast, w ramach publikacji [24]-[25] oceniano wpływ długotrwałego stosowania opioidów na mózg, w tym celu wyniki obrazowania mózgu 10 uczestników badania [20]-[35] uzależnionych od opioidów przepisywanych na receptę porównano z wynikami 10 zdrowych, nieuzależnionych osób. Uzyskane wyniki wskazują, że długotrwałe stosowanie opioidów na receptę prowadzi do zmian strukturalnych i funkcjonalnych w mózgu.

W publikacji [26] analizowano czynniki wpływające istotnie statystycznie ($p < 0,05$) pozytywnie na efekty leczenia uzależnienia od opioidów z zastosowaniem produktu łączonego buprenorfina/nalokson, należały do nich: starszy wiek, rzadsze przyjmowanie opioidów inną drogą niż zalecana (np. żucie, wciąganie nosem, palenie lub wstrzyknięcie), rzadsze stosowanie oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu najczęściej w ciągu ostatnich 30 dni przed pomiarami wstępnymi, rzadsze stosowanie heroiny, przyjmowanie opioidów przepisanych na receptę, przyjmowanie opioidów w celu łagodzenia bólu, wcześniej zdiagnozowany ciężki epizod depresyjny, po upływie 12 tygodni terapii. Natomiast, do czynników wpływających istotnie statystycznie ($p < 0,05$) negatywnie na efekty leczenia należały: przyjmowanie nielegalnie uzyskanych opioidów, przyjmowanie opioidów w celu odurzenia, wcześniejsze leczenie uzależnienia od opioidów. Czynniki takie jak: płeć, rasa, wykształcenie, stan cywilny, stan zatrudnienia, uzależnienie od innych substancji niż opioidy, czas stosowania opioidów, nasilenie głodu narkotykowego, abstynencja jako cel leczenia, czas stosowania innych substancji niż opioidy, zdiagnozowany zespół stresu pourazowego, przewlekły ból, uzależnienie od nikotyny, nie miały istotnego statystycznie ($p > 0,05$) wpływu na wyniki leczenia uzależnienia od opioidów produktem łączonym buprenorfina/nalokson. W analizie wieloczynnikowej wykazano, że jedynie: wiek, depresja, stosowanie produktu łączonego buprenorfina/nalokson zgodnie z zaleceniami oraz brak wcześniejszego leczenia uzależnienia od opioidów, były istotnymi statystycznie ($p < 0,05$) predyktorami skutecznego leczenia uzależnienia.

W ramach publikacji [27] wykazano, że nie ma istotnego statystycznie ($p > 0,05$) związku między problemami z indukcją produktu łączonego buprenorfina/nalokson, zdefiniowanymi jako wzrost objawów odstawienia ocenianych w skali COWS po przyjęciu pierwszej dawki produktu łączonego, a stosowanymi wcześniej przepisywanymi na receptę: metadonem, oksykodonem lub hydrokodonem. Analiza wykazała, że jedynie niższa ocena objawów odstawienia w skali COWS była istotnie statystycznie ($p < 0,001$) związana z problemami z indukcją produktu łączonego buprenorfina/nalokson, co wskazuje, że leczenie z zastosowaniem produktu łączonego nie należy rozpoczynać przed

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



osiągnięciem umiarkowanego nasilenia objawów odstawienia. Czynniki demograficzne (płeć, wiek, rasa, wykształcenie, stan cywilny, stan zatrudnienia), palenie lub nie tytoniu, przewlekły ból, stosowanie heroiny, wcześniejsze leczenie uzależnienia od opioidów, uzależnienie od alkoholu, marihuany, stymulantów, leków sedacyjnych lub kokainy, depresja lub występowanie bólu nie były istotnymi statystycznie ($p > 0,05$) czynnikami predykcyjnymi problemów z indukcją produktu łączonego buprenorfina/nalokson.

W publikacji [29] analiza wykazała, że uczestnicy uzależnieni od opioidów ze współistniejącymi zaburzeniami psychicznymi i istotnie statystycznie ($p < 0,05$) gorszymi wynikami klinicznymi uzyskiwali istotnie statystycznie ($p < 0,03$) lepsze wyniki leczenia z zastosowaniem produktu łączonego buprenorfina/nalokson po upływie 12 tygodni terapii, ale nie po 24 tygodniach terapii, w porównaniu do uczestników zdrowych. Gorsze wyniki kliniczne dotyczyły: równoczesnego uzależnienia od opioidów i od leków, uzależnienia od alkoholu, większego nasilenia głodu narkotykowego, silniejszego uzależnienia od palenia tytoniu, większego nasilenia depresji, gorszej jakości życia, częściej doświadczanych napaści fizycznych i seksualnych, gorszych wyników uzyskanych w skali ASI w zakresie domen: leki/narkotyki, stan kliniczny, stan psychiczny, rodzina/kontakty społeczne, zatrudnienie.

W publikacji [30] oceniano związek pomiędzy nasileniem głodu narkotykowego a przewidywanym ryzykiem sięgnięcia po opioidy u pacjentów uzależnionych od opioidów przepisywanych na receptę. Wyniki analizy wykazały, że wyższy głód narkotykowy (oceniany za pomocą 10-stopniowej skali opioidowego głodu narkotykowego, ang. *Opioid Craving Scale*) był związany z wyższym ryzykiem zastosowania opioidów przepisywanych na receptę w każdym bieżącym tygodniu terapii (wzrost głodu narkotykowego o jedną jednostkę w skali wiązał się z wyższym o 17% prawdopodobieństwem zastosowania opioidów) [30].

W publikacji [31] opisano wpływ dodatkowej pomocy psychologicznej i doradztwa w przebiegu terapii pacjentów uzależnionych od opioidów przepisywanych na receptę. Analiza wykazała, że pacjenci, którzy kiedykolwiek stosowali heroinę oraz otrzymywali pomoc w postaci doradztwa podczas terapii osiągnęli lepsze wskaźniki sukcesu terapii (całkowita abstynencja lub niemalże całkowita abstynencja od opioidów) w porównaniu z pacjentami, którzy podczas terapii uzależnienia otrzymywali jedynie pomoc medyczną [31].

Publikacja [32] opisuje wyniki wtórnej analizy danych pochodzących z badania o akronimie POATS. Celem analizy było wykazanie, czy początkowa odpowiedź na leczenie uzależnienia od opioidów może być wskaźnikiem sukcesu po 12 tygodniach pełnej terapii z zastosowaniem buprenorfiny/naloksonu w populacji pacjentów uzależnionych od opioidów przepisywanych na receptę. Wyniki analizy wskazują,

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



że najbardziej wiarygodną ocenę powodzenia 12-tygodniowego leczenia uzależnienia opioidami można wykonać po dwóch pierwszych tygodniach terapii buprenorfiną/naloksonem. Analiza wykazała, że okres początkowych dwóch tygodni w pełnej abstynencji od opioidów daje 71% szans na powodzenie w całym cyklu 12-tygodniowego leczenia [32].

W ramach publikacji [33] opisano wyniki obserwacji pacjentów biorących udział w badaniu o akronimie POATS, po 18 miesiącach od jego rozpoczęcia. Wyniki opisane w publikacji mają jednak małą wiarygodność, z uwagi na niski odsetek osób, które ukończyły 18-miesięczną obserwację (252 z 653 osób poddanych randomizacji). Spośród osób przebadanych po 18 miesiącach od terapii, 49,6% zadeklarowało abstynencję od opioidów w przeciągu ostatnich 30 dni, co wskazuje na dobrą skuteczność terapii buprenorfiną/naloksonem [33].

Amass et al. 2011 [36], NCT00604188 [37]

Ukończenie udziału w badaniu

W ramach badania [36]-[37] oceniano liczbę i odsetek uczestników, którzy ukończyli udział w podwójnie zamaskowanej fazie indukcji (trwającej 2 dni) leczenia oraz w fazie otwartej (trwającej od 3. do 28. dnia badania) [36].

Tabela 61. Liczba i odsetek uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano bezpośrednią indukcję leku, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano pośrednią indukcję leku za pomocą buprenorfiny, w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [36], [37].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Buprenorfina/nalokson (bezpośrednia indukcja) N=93 [n (%)]	Grupa kontrolna Buprenorfina/nalokson (pośrednia indukcja) N=94 [n (%)]	RB [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNT [95% CI]
Ukończenie udziału w fazie indukcji	90 (97)	88 (94)	1,03 [0,96; 1,12]	>0,05	-
Ukończenie udziału w fazie otwartej	66 (71)	70 (74)	0,95 [0,79; 1,14]	>0,05	-

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Porównywalny ($p > 0,05$) odsetek uczestników w obu ocenianych grupach (w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano bezpośrednią indukcję leku oraz w grupie kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano pośrednią indukcję leku za pomocą buprenorfiny) **ukończył udział w fazie indukcji leczenia oraz w fazie otwartej badania.**

W sumie 95% (178/187) uczestników ukończyło podwójnie zamaskowaną fazę indukcji, a 72%

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



(136/187) fazę otwartą badania [36].

Odpowiedź na leczenie

W badaniu [36]-[37] oceniano odsetek odpowiedzi na leczenie, którą zdefiniowano jako odsetek uczestników, którzy otrzymali zaplanowane dobowe dawki połączenia buprenorfiny z naloksonem wynoszące 16 mg 3. dnia trwania badania [36].

Tabela 62. Liczba i odsetek uczestników, u których stwierdzono odpowiedź na leczenie w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano bezpośrednią indukcję leku, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano pośrednią indukcję leku za pomocą buprenorfiny, w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [36], [37].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Buprenorfina/nalokson (bezpośrednia indukcja) N=93 [n (%)]	Grupa kontrolna Buprenorfina/nalokson (pośrednia indukcja) N=94 [n (%)]	RB [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
Odpowiedź na leczenie	85 (91,4)	85 (90,4)	1,01 [0,92; 1,12]	>0,05	-

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Odsetek odpowiedzi na leczenie był podobny ($p > 0,05$) w obu porównywanych grupach (w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano bezpośrednią indukcję leku oraz w grupie kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano pośrednią indukcję leku za pomocą buprenorfiny).

Odsetek odpowiedzi na leczenie w 4., 8., 15., 22. i 28. dniu był porównywalny między ocenianymi grupami ($p > 0,05$) w oparciu o analizy Autorów badania [36].

Pozytywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność narkotyków

W ramach badania [36]-[37] oceniano odsetek uczestników, u których wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność morfiny (wskazującej na stosowanie heroiny) były pozytywne [36].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 63. Liczba i odsetek uczestników, u których stwierdzono pozytywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność morfiny w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano bezpośrednią indukcję leku, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano pośrednią indukcję leku za pomocą buprenorfiny, w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [36].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana Buprenorfina/nalokson (bezpośrednia indukcja) N=93 [n (%)]	Grupa kontrolna Buprenorfina/nalokson (pośrednia indukcja) N=94 [n (%)]	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
Uczestnicy z pozytywnymi wynikami testów toksykologicznych moczu na obecność morfiny	Nabór (1. wizyta)	84* (90)	87* (93)	0,98 [0,88; 1,07]	>0,05	-
	1. dzień [^] (2. wizyta)	82* (88)	86* (92)	0,96 [0,87; 1,07]	>0,05	-
	4. dzień (5. wizyta)	37* (40)	42* (45)	0,89 [0,63; 1,24]	>0,05	-
	8. dzień (6. wizyta)	19* (20)	23* (24)	0,83 [0,49; 1,42]	>0,05	-
	15. dzień (7. wizyta)	17* (18)	9* (10)	1,91 [0,92; 4,02]	>0,05	-
	22. dzień (8. wizyta)	12* (13)	12* (13)	1,01 [0,49; 2,10]	>0,05	-
	28. dzień (9. wizyta)	15* (16)	17* (18)	0,89 [0,48; 1,66]	>0,05	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. [^] test toksykologiczny moczu na obecność morfiny przeprowadzono przed przyjęciem pierwszej dawki leku.

Pozytywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność morfiny stwierdzono u porównywalnego ($p > 0,05$) odsetka uczestników w obu ocenianych grupach (grupy badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano bezpośrednią indukcję leku oraz grupy kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano pośrednią indukcję leku za pomocą buprenorfiny) przy naborze do badania oraz w 1., 4., 8., 15., 22., 28. dniu trwania badania.

Brak istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między porównywanymi grupami w odsetku uczestników z pozytywnymi wynikami testów toksykologicznych moczu na obecność morfiny wykazały również analizy Autorów badania [36].

Dożylne stosowanie narkotyków

W badaniu [36]-[37] oceniano liczbę i odsetek uczestników, którzy zgłosili dożylne stosowanie narkotyków/ leków w czasie trwania badania w oparciu o kwestionariusz SUI [36], [37].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 64. Liczba i odsetek uczestników, którzy zgłosili dożylne stosowanie narkotyków w kwestionariuszu SUI w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano bezpośrednią indukcję leku, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano pośrednią indukcję leku za pomocą buprenorfiny, w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [31], [32].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana Buprenorfina/nalokson (bezpośrednia indukcja) N=93 [n (%)]	Grupa kontrolna Buprenorfina/nalokson (pośrednia indukcja) N=94 [n (%)]	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
Stosowanie heroiny	1. dzień	52* (56)	49* (52)	1,07 [0,82; 1,40]	>0,05	-
	28. dzień	12 (12)	14 (14)	0,87 [0,43; 1,75]	>0,05	-
Stosowanie kokainy	28. dzień	2 (2,2)*	4 (4,3)*	0,51 [0,11; 2,30]	>0,05	-

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Odsetek uczestników zgłaszających dożylne stosowanie heroiny lub kokainy w trakcie badania był porównywalny ($p > 0,05$) między ocenianymi grupami (grupą badaną leczoną połączeniem buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano bezpośrednią indukcję leku oraz grupą kontrolną otrzymującą połączenie buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano pośrednią indukcję leku za pomocą buprenorfiny).

Żaden uczestnik badania [36]-[37] nie zgłosił stosowania w czasie badania następujących leków/narkotyków: buprenorfiny lub połączenia buprenorfiny z naloksonem pochodzących z nielegalnych źródeł, połączenia buprenorfiny z naloksonem otrzymanej w ramach badania i stosowanej w niezgodny z zaleceniami sposób, innych opioidów, metadonu, metamfetaminy, benzodiazepin lub innych środków uspokajających [37].

W ramach badania [36]-[37] oceniano również odsetek uczestników, u których wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność narkotyków opioidowych i innych narkotyków/ leków były negatywne 28. dnia trwania badania [37].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 65. Liczba i odsetek uczestników, u których wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność narkotyków/leków były negatywne w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano bezpośrednią indukcję leku, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano pośrednią indukcję leku za pomocą buprenorfiny, w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [37].

Analizowany parametr kliniczny - negatywny wynik testu toksykologicznego moczu na obecność narkotyków/leków	Grupa badana Buprenorfina/nalokson (bezpośrednia indukcja) N=79 [n (%)]	Grupa kontrolna Buprenorfina/nalokson (pośrednia indukcja) N=82 [n (%)]	RB [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
Tetrahydrokanabinol	65 (82,3)*	59 (72,0)*	1,14 [0,96; 1,37]	>0,05	-
Kokaina	70 (88,6)*	69 (84,1)*	1,05 [0,93; 1,20]	>0,05	-
Amfetamina	77 (97,5)*	81 (98,8)*	0,99 [0,92; 1,05]	>0,05	-
Benzodiazepiny	59 (74,7)*	64 (78,0)*	0,96 [0,80; 1,14]	>0,05	-
Metamfetamina	79 (100)*	80 (97,6)*	1,03 [0,96; 1,09]	>0,05	-
Morfina	66 (83,5)*	67 (81,7)*	1,02 [0,88; 1,19]	>0,05	-
Metadon	76 (96,2)*	81 (98,8)*	0,97 [0,90; 1,03]	>0,05	-
Buprenorfina [^]	-	-	-	-	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. [^] 28. dnia trwania badania nie przeprowadzono testu toksykologicznego moczu na obecność buprenorfiny.

Odsetek uczestników, u których stwierdzono negatywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność narkotyków/leków (tetrahydrokanabinolu, kokainy, amfetaminy, benzodiazepin, metamfetaminy, morfiny, metadonu) w ostatnim 28. dniu trwania badania **był porównywalny (p>0,05) między ocenianymi grupami** (grupą badaną leczoną połączeniem buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano bezpośrednią indukcję leku oraz grupą kontrolną otrzymującą połączenie buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano pośrednią indukcję leku za pomocą buprenorfiny).

Ocena objawów odstawienia opiatów

W ramach badania [36]-[37] określono wynik subiektywnej (dokonanej przez uczestników) i obiektywnej (przeprowadzonej przez badaczy) oceny objawów odstawienia opiatów w oparciu o skale SOWS (16 pozycji ocenianych w skali 0-4 punkty, najlepszy wynik to 0 punktów, a najgorszy wynik to 64 punktów) i OOWS (13 pozycji ocenianych w skali 0-1 punktów, najlepszy wynik to 0 punktów, a najgorszy wynik to 13 punktów) [36], [37].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 66. Ocena objawów odstawienia opiatów w skali SOWS i w skali OOWS w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano bezpośrednią indukcję leku, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano pośrednią indukcję leku za pomocą buprenorfiny, w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [36], [37].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana Buprenorfina/nalokson (bezpośrednia indukcja) N=69 [średnia ± SD]	Grupa kontrolna Buprenorfina/nalokson (pośrednia indukcja) N=72 [średnia ± SD]	MD [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
Ocena w skali SOWS	28. dzień	3,80±6,77	3,40±5,95	0,40 [-1,70; 2,50]	>0,05* 0,0868^	-
	zmiana od oceny wstępnej do 28. dnia	-23,30±14,1	-21,90±13,4	-1,40 [-5,94; 3,14]	>0,05*	-
Ocena w skali OOWS	28. dzień	0,60±1,36	0,50±0,87	0,10 [-0,28; 0,48]	>0,05* 0,912^	-
	zmiana od oceny wstępnej do 28. dnia	-5,90±3,19	-5,90±3,24	0,00 [-1,06; 1,06]	>0,05*	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ wartość p podana w publikacji [36], obliczona za pomocą analizy wariancji z powtórzeniami, model mieszany.

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy ($p > 0,05$) pomiędzy porównywanymi grupami (grupą badaną leczoną połączeniem buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano bezpośrednią indukcję leku oraz grupą kontrolną otrzymującą połączenie buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano pośrednią indukcję leku za pomocą buprenorfiny) w ocenie objawów odstawienia opiatów dokonanej przez uczestników badania w skali SOWS i w ocenie przeprowadzonej przez badaczy w skali OOWS.

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy ($p > 0,05$) pomiędzy porównywanymi grupami zarówno w czasie podwójnie zamaskowanej fazy indukcji, jak i w czasie fazy otwartej badania [36].

Ocena objawów nasilenia uzależnienia

W badaniu [36]-[37] oszacowano także wskaźnik nasilenia uzależnienia na podstawie skali ASI-Lite, który objął ocenę 7 składowych: stanu zdrowia, zatrudnienia/ wsparcia, alkoholizmu, narkomanii, stanu prawnego (karalność), relacji rodzinnych/ społecznych, stanu psychicznego (najlepszy wynik to 1 punkt, a najgorszy wynik to 0 punktów w każdej kategorii) [36], [37].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 67. Ocena wskaźnika nasilenia uzależnienia w skali ASI-Lite w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano bezpośrednią indukcję leku, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano pośrednią indukcję leku za pomocą buprenorfiny, w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [31], [32].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana Buprenorfina/ nalokson (bezpośrednia indukcja) N=93 [LSM ± SE]*	Grupa kontrolna Buprenorfina/ nalokson (pośrednia indukcja) N=94 [LSM ± SE]*	MD** [95% CI]	Wartość p**	NNT/NNH [95% CI]
Ocena wskaźnika nasilenia uzależnienia w skali ASI-Lite	Stan zdrowia	-0,05±0,027	-0,05±0,027	-	-	-
	Zatrudnienie	-0,04±0,034	-0,02±0,033	-	-	-
	Zadowolenie z zatrudnienia	-0,10±0,030	-0,01±0,029	-	0,036[^]	-
	Spożycie alkoholu	-0,03±0,017	-0,01±0,017	-	-	-
	Stosowanie narkotyków/leków oryginalnych [#]	-0,24±0,014	-0,23±0,017	-	-	-
	Stosowanie narkotyków/leków zmodyfikowanych [#]	-0,36±0,021	-0,34±0,021	-	-	-
	Stan prawny	-0,09±0,026	-0,08±0,025	-	-	-
	Relacje rodzinne/ społeczne	-0,10±0,040	-0,10±0,041	-	-	-
	Inne relacje	-0,08±0,027	-0,06±0,026	-	-	-
	Stan psychiczny	-0,12±0,025	-0,08±0,024	-	-	-

* LSM ± SE – średnia najmniejszych kwadratów ± błąd standardowy. ** brak możliwości obliczenia parametru MD i wartości p przez autorów niniejszego opracowania. [^] wartość p podana w publikacji [31], obliczona za pomocą analizy kowariancji. [#] narkotyki/leki oryginalne to: heroina, metadon, inne opiaty, leki przeciwbólowe, leki, kokaina, amfetamina, marihuana, halucynogeny, środki wziewne; narkotyki/leki zmodyfikowane to: heroina, metadon, kokaina, marihuana.

Jedynie **średnia ocena w skali ASI-Lite dotycząca zadowolenia z zatrudnienia wykazała istotne statystycznie różnice (p=0,036) między porównywanymi grupami** (grupą badaną leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano bezpośrednią indukcję leku oraz grupą kontrolną otrzymującą połączenie buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano pośrednią indukcję leku za pomocą buprenorfiny) w 28. dniu trwania badania [31].

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy (p>0,05) między porównywanymi grupami w ocenach pozostałych kategorii skali ASI-Lite w 28. dniu trwania badania w oparciu o obliczenia Autorów badania (brak danych liczbowych pozwalających na dokonanie obliczeń przez autorów niniejszego opracowania) [31].

Stosowanie się do zaleceń leczenia

W ramach badania [31]-[32] oceniano wskaźnik stosowania się do zaleceń leczenia, obliczony jako stosunek liczby dni przyjmowania leku do liczby dni, w czasie których lek powinien być stosowany [31], [32].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 68. Wskaźnik stosowania się do zaleceń leczenia w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano bezpośrednią indukcję leku, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano pośrednią indukcję leku za pomocą buprenorfiny, w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [31], [32].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Buprenorfina/nalokson (bezpośrednia indukcja) N=93 [średnia ± SD]	Grupa kontrolna Buprenorfina/nalokson (pośrednia indukcja) N=94 [średnia ± SD]	MD [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
Wskaźnik stosowania się do zaleceń leczenia [% dni]	98,70±4,22	98,40±6,25	0,30 [-1,23; 1,83]	>0,05* 0,697^	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ wartość p podana w publikacji [31], obliczona za pomocą testu t.

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy ($p > 0,05$) pomiędzy porównywanymi grupami w wartości wskaźnika stosowania się do zaleceń leczenia uczestników badania (w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano bezpośrednią indukcję leku oraz w grupie kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano pośrednią indukcję leku za pomocą buprenorfiny).

Średnia wartość wskaźnika stosowania się do leczenia wszystkich uczestników badania wyniosła 98,5% [31].

Przez cały czas trwania badania [31]-[32] nie zanotowano żadnego przypadku dożylnego stosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem. Zanotowano tylko jeden przypadek dożylnego stosowania buprenorfiny przy naborze uczestników do badania [31].

Kontynuacja udziału w badaniu (retencja)

W badaniu [31]-[32] oszacowano również wskaźnik kontynuacji udziału w badaniu (retencji), który obliczono jako czas trwania leczenia podzielony przez 28×100 [31].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 69. Wskaźnik kontynuacji udziału w badaniu (retencji) w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano bezpośrednią indukcję leku, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano pośrednią indukcję leku za pomocą buprenorfiny, w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [31].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Buprenorfina/nalokson (bezpośrednia indukcja) N=93 (%)	Grupa kontrolna Buprenorfina/nalokson (pośrednia indukcja) N=94 (%)	MD [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
Wskaźnik kontynuacji udziału w badaniu	81,8	80,8	-	0,341^	-

^ wartość p podana w publikacji [31], obliczona za pomocą testu logarytmicznego rang. * brak możliwości obliczenia parametru MD i wartości p przez autorów niniejszego opracowania.

Brak istotnej statystycznie różnicy ($p > 0,05$) pomiędzy porównywanymi grupami w wartości wskaźnika kontynuacji leczenia (retencji) przez uczestników badania w oparciu o obliczenia Autorów badania (brak konkretnych danych liczbowych pozwalających na dokonanie obliczeń przez autorów niniejszego opracowania) [31].

Średnia wartość wskaźnika kontynuacji leczenia (retencji) przez uczestników wyniosła 81,3% [31].

Uczestnicy badania (respondenci) stosujący się do zaleceń leczenia

W ramach badania [31]-[32] oceniano liczbę i odsetek uczestników badania (respondentów), którzy otrzymali zaplanowaną dawkę leku w czasie wizyty w ośrodku [31], [32].

Tabela 70. Liczba i odsetek uczestników badania (respondentów), którzy otrzymali zaplanowaną dawkę leku w czasie wizyty w ośrodku w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano bezpośrednią indukcję leku, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano pośrednią indukcję leku za pomocą buprenorfiny, w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [31], [32].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Buprenorfina/nalokson (bezpośrednia indukcja) N=93 [n (%)]	Grupa kontrolna Buprenorfina/nalokson (pośrednia indukcja) N=94 [n (%)]	RB [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
Respondenci	46 (49,5)*	55 (58,5)*	0,85 [0,64; 1,10]	>0,05	-

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy ($p > 0,05$) pomiędzy porównywanymi grupami (grupą badaną leczoną połączeniem buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano bezpośrednią indukcję leku oraz grupą kontrolną otrzymującą połączenie buprenorfiny z naloksonem,

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



w której zastosowano pośrednią indukcję leku za pomocą buprenorfiny) w odsetku uczestników badania (respondentów) stosujących się do zaleceń leczenia.

Czas trwania leczenia

W ramach badania [36]-[37] oceniono średni czas trwania leczenia [36].

Tabela 71. Średni czas trwania leczenia w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano bezpośrednią indukcję leku, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano pośrednią indukcję leku za pomocą buprenorfiny, w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [31].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Buprenorfina/nalokson (bezpośrednia indukcja) N=93 [średnia ± SD]	Grupa kontrolna Buprenorfina/nalokson (pośrednia indukcja) N=94 [średnia ± SD]	MD [95% CI]*	Wartość p	NNT [95% CI]
Czas trwania leczenia [dni]	23,10±8,69	22,90±9,02	0,20 [-2,34; 2,74]	>0,05* 0,895^	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ wartość p podana w publikacji [31], obliczona za pomocą testu t.

Średni czas trwania leczenia w badaniu był porównywalny ($p > 0,05$) w obu ocenianych grupach (w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano bezpośrednią indukcję leku oraz w grupie kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny w połączeniu z naloksonem, w której zastosowano pośrednią indukcję leku za pomocą buprenorfiny).

Ukończenie leczenia w badaniu

W ramach badania [31]-[32] oceniano liczbę i odsetek uczestników, którzy ukończyli leczenie trwające co najmniej 28 dni [31].

Tabela 72. Liczba i odsetek uczestników, którzy ukończyli leczenie w badaniu trwające ≥ 28 dni w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano bezpośrednią indukcję leku, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano pośrednią indukcję leku za pomocą buprenorfiny, w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [36].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Buprenorfina/nalokson (bezpośrednia indukcja) N=93 [n (%)]	Grupa kontrolna Buprenorfina/nalokson (pośrednia indukcja) N=94 [n (%)]	RB [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
Ukończenie leczenia trwającego ≥ 28 dni	48* (51,6)	57* (60,6)	0,85 [0,66; 1,10]	>0,05	-

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



W grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano bezpośrednią indukcję leku, **podobny ($p>0,05$) odsetek uczestników ukończył leczenie w badaniu** (trwające co najmniej 28 dni) **w porównaniu do odsetka uczestników w grupie kontrolnej** otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano pośrednią indukcję leku za pomocą buprenorfiny.

Stosowana w badaniu dawka buprenorfiny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem

W badaniu [36]-[37] oceniano średnią dawkę buprenorfiny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem przyjmowaną w trakcie leczenia w fazie otwartej [36].

Tabela 73. Średnia dawka buprenorfiny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem przyjmowana przez uczestników w fazie otwartej w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano bezpośrednią indukcję leku, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano pośrednią indukcję leku za pomocą buprenorfiny, w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [36].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Buprenorfina/nalokson (bezpośrednia indukcja) N=93 [średnia]	Grupa kontrolna Buprenorfina/nalokson (pośrednia indukcja) N=94 [średnia]	MD [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
Dobowa dawka buprenorfiny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem [mg]	15,3	15,3	-	>0,05 [^]	-

[^] wartość p podana w publikacji [31]. * brak możliwości obliczenia parametru MD i wartości p przez autorów niniejszego opracowania ze względu na brak wartości SD/SE.

Średnia dobową dawkę buprenorfiny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem stosowaną w trakcie leczenia w fazie otwartej badania była taka sama ($p>0,05$) w obu ocenianych grupach (w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano bezpośrednią indukcję leku oraz w grupie kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano pośrednią indukcję leku za pomocą buprenorfiny) w oparciu o obliczenia Autorów badania (brak konkretnych danych liczbowych pozwalających na dokonanie obliczeń przez autorów niniejszego opracowania) [36].

Fiellin et al. 2006 [33], Sullivan et al. 2008 [34], Wang et al. 2010 [35], NCT00023283 [36], Barry et al. 2007 [37], Moore et al. 2007 [38], Fiellin et al. 2008 [39], Sullivan et al. 2010 [40]

Ryzyko nieukończenia udziału w badaniu

W ramach badania [33]-[40] oceniano liczbę i odsetek uczestników, którzy nie ukończyli udziału w badaniu w poszczególnych grupach [33].

5.4. Analiza kliniczna stosowania produktu łączonego: buprenorfina/nalokson (produkt leczniczy Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie (porównanie bezpośrednie; I linia leczenia)



Tabela 74. Liczba i odsetek uczestników, którzy nie ukończyli udziału w badaniu w grupie I leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano standardowe leczenie uzależnienia a leki rozdawano 1 raz na tydzień, w grupie II otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano standardowe leczenie uzależnienia a leki rozdawano 3 razy na tydzień, w grupie III otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano standardowe leczenie uzależnienia uzupełnione sesjami poradnictwa w zakresie leczenia uzależnienia a leki rozdawano 3 razy na tydzień, w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [33].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa I Buprenorfina/nalokson N=54 [n (%)]	Grupa II Buprenorfina/nalokson N=56 [n (%)]	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
Ryzyko nieukończenia udziału w badaniu	27 (50,0)*	33 (58,9)*	0,85 [0,59; 1,20]	>0,05	-
	Grupa I Buprenorfina/nalokson N=54 [n (%)]	Grupa III Buprenorfina/nalokson N=56 [n (%)]	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
	27 (50,0)*	31 (55,4)*	0,90 [0,63; 1,29]	>0,05	-
	Grupa II Buprenorfina/nalokson N=56 [n (%)]	Grupa III Buprenorfina/nalokson N=56 [n (%)]	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
	33 (58,9)*	31 (55,4)*	1,06 [0,77; 1,48]	>0,05	-

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Ryzyko nieukończenia udziału w badaniu było porównywalne ($p > 0,05$) między grupą I i grupą II, między grupą I i grupą III oraz między grupą II i grupą III (w grupie I leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem zastosowano standardowe leczenie uzależnienia a leki rozdawano 1 raz na tydzień, w grupie II otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem zastosowano standardowe leczenie uzależnienia a leki rozdawano 3 razy na tydzień, w grupie III leczonej połączenie buprenorfiny z naloksonem zastosowano standardowe leczenie uzależnienia uzupełnione sesjami poradnictwa w zakresie leczenia uzależnienia a leki rozdawano 3 razy na tydzień).

Stosowanie opioidów

W ramach badania [33]-[40] oceniano stosowanie opioidów w oparciu o informacje pochodzące od uczestników badania. We wszystkich grupach nastąpiła redukcja spożycia opioidów ze średnio 5,3 dni w tygodniu (95% CI: 5,1; 5,5) przy naborze do badania do średnio 1,1 dnia w fazie indukcji leczenia (95% CI: 0,9; 1,3) i średnio 0,4 dnia w fazie podtrzymującej leczenie (95% CI: 0,2; 0,7). Różnica w redukcji częstości stosowania opioidów w fazie indukcji leczenia i w

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



fazie leczenia podtrzymującego była istotna statystycznie ($p < 0,001$) w porównaniu do częstości stosowania opioidów przy naborze do badania. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami ($p = 0,73$) oraz między opcjami leczenia wraz z upływem czasu ($p = 0,83$) [33].

Negatywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów

W ramach badania [33]-[40] oceniano również odsetek negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów [33].

Tabela 75. Średni odsetek negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów w badaniu w grupie I leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano standardowe leczenie uzależnienia a leki rozdawano 1 raz na tydzień, w grupie II otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano standardowe leczenie uzależnienia a leki rozdawano 3 razy na tydzień, w grupie III otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano standardowe leczenie uzależnienia uzupełnione sesjami poradnictwa w zakresie leczenia uzależnienia a leki rozdawano 3 razy na tydzień, w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [33].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa I Buprenorfina/nalokson N=54 [średnia [95% CI]]	Grupa II Buprenorfina/nalokson N=56 [średnia [95% CI]]	MD [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Negatywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów [%]	44,00 [34; 53]	40,00 [31; 50]	-	-	-
	Grupa I Buprenorfina/nalokson N=54 [średnia [95% CI]]	Grupa III Buprenorfina/nalokson N=56 [średnia [95% CI]]	MD [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
	44,00 [34; 53]	40,00 [31; 49]	-	-	-
	Grupa II Buprenorfina/nalokson N=56 [średnia [95% CI]]	Grupa III Buprenorfina/nalokson N=56 [średnia [95% CI]]	MD [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
	40,00 [31; 50]	40,00 [31; 49]	-	-	-

* brak możliwości obliczenia parametru MD, wartości p i parametru NNT/NNH ze względu na brak wartości SD/SE w publikacji [33].

Średni odsetek negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów był porównywalny między 3 ocenianymi grupami ($p = 0,82$; obliczenia Autorów publikacji w oparciu o analizę wariancji) [33].

Czas trwania abstynencji od opioidów

W badaniu [33]-[40] oceniano maksymalny czas pozostawania w abstynencji od opioidów uczestników badania, zweryfikowany w oparciu o testy toksykologiczne moczu [33].

Tabela 76. Średni maksymalny czas trwania abstynencji od opioidów uczestników badania w grupie I leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano standardowe leczenie uzależnienia a leki rozdawano 1 raz na tydzień, w grupie II otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano standardowe leczenie uzależnienia a leki rozdawano 3 razy na tydzień, w grupie III otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano standardowe leczenie uzależnienia uzupełnione sesjami poradnictwa w zakresie leczenia uzależnienia a leki rozdawano 3 razy na tydzień, w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [33].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa I Buprenorfina/nalokson N=54 [średnia [95% CI]]	Grupa II Buprenorfina/nalokson N=56 [średnia [95% CI]]	MD [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Maksymalny czas trwania abstynencji od opioidów [tygodnie]	67,00 [5,0; 8,3]	5,70 [4,0; 7,3]	-	-	-
	Grupa I Buprenorfina/nalokson N=54 [średnia [95% CI]]	Grupa III Buprenorfina/nalokson N=56 [średnia [95% CI]]	MD [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
	67,00 [5,0; 8,3]	5,50 [3,8; 7,0]	-	-	-
	Grupa II Buprenorfina/nalokson N=56 [średnia [95% CI]]	Grupa III Buprenorfina/nalokson N=56 [średnia [95% CI]]	MD [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
	5,70 [4,0; 7,3]	5,50 [3,8; 7,0]	-	-	-

* brak możliwości obliczenia parametru MD, wartości p i parametru NNT/NNH ze względu na brak wartości SD/SE w publikacji [33].

Średnia maksymalna liczba kolejnych tygodni pozostawania w abstynencji od opioidów była porównywalna między 3 ocenianymi grupami (p=0,54; obliczenia Autorów publikacji w oparciu o analizę wariancji) [33].

Czas trwania udziału w badaniu

W ramach badania [33]-[40] oceniano czas pozostawania uczestników w badaniu, punkt końcowy zdefiniowano jako: nie spełnienie kryteriów przejścia na inne leczenie, nie przerwanie leczenia na dłużej niż 1 tydzień lub nie opuszczenie sesji poradnictwa więcej niż 3 razy [33].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 77. Średni czas pozostawania uczestników w badaniu w grupie I leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano standardowe leczenie uzależnienia a leki rozdawano 1 raz na tydzień, w grupie II otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano standardowe leczenie uzależnienia a leki rozdawano 3 razy na tydzień, w grupie III otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano standardowe leczenie uzależnienia uzupełnione sesjami poradnictwa w zakresie leczenia uzależnienia a leki rozdawano 3 razy na tydzień, w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [33].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa I Buprenorfina/nalokson N=54 [średnia [95% CI]]	Grupa II Buprenorfina/nalokson N=56 [średnia [95% CI]]	MD [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Czas trwania udziału w badaniu [dni]	120,00 [105; 134]	115,00 [101; 128]	-	-	-
	Grupa I Buprenorfina/nalokson N=54 [średnia [95% CI]]	Grupa III Buprenorfina/nalokson N=56 [średnia [95% CI]]	MD [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
	120,00 [105; 134]	126,00 [112; 141]	-	-	-
	Grupa II Buprenorfina/nalokson N=56 [średnia [95% CI]]	Grupa III Buprenorfina/nalokson N=56 [średnia [95% CI]]	MD [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
	115,00 [101; 128]	126,00 [112; 141]	-	-	-

* brak możliwości obliczenia parametru MD, wartości p i parametru NNT/NNH ze względu na brak wartości SD/SE w publikacji [33].

Średni czas trwania udziału uczestników w badaniu był porównywalny między 3 ocenianymi grupami ($p=0,72$; obliczenia Autorów publikacji w oparciu o metodę Kaplan-Meier'a i test logarytmiczny rang) [33].

W badaniu [33]-[40] oceniano również liczbę i odsetek uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu (czyli nie spełnili kryteriów przejścia na inne leczenie, nie przerwali leczenia na dłużej niż 1 tydzień lub nie opuścili sesji poradnictwa więcej niż 3 razy) w ciągu 24 tygodni trwania badania [33].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 78. Liczba i odsetek uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu w grupie I leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano standardowe leczenie uzależnienia a leki rozdawano 1 raz na tydzień, w grupie II otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano standardowe leczenie uzależnienia a leki rozdawano 3 razy na tydzień, w grupie III otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano standardowe leczenie uzależnienia uzupełnione sesjami poradnictwa w zakresie leczenia uzależnienia a leki rozdawano 3 razy na tydzień, w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [33].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa I Buprenorfina/nalokson N=54 [n (%)]	Grupa II Buprenorfina/nalokson N=56 [n (%)]	RB [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
Uczestnicy, którzy ukończyli udział w badaniu	26* (48)	24* (43)	1,12 [0,75; 1,70]	>0,05	-
	Grupa I Buprenorfina/nalokson N=54 [n (%)]	Grupa III Buprenorfina/nalokson N=56 [n (%)]	RB [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
	26* (48)	22* (39)	1,23 [0,80; 1,89]	>0,05	-
	Grupa II Buprenorfina/nalokson N=56 [n (%)]	Grupa III Buprenorfina/nalokson N=56 [n (%)]	RB [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
	24* (43)	22* (39)	1,09 [0,70; 1,71]	>0,05	-

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Odsetek uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu był porównywalny ($p > 0,05$) między grupą I i grupą II, między grupą I i grupą III oraz między grupą II i grupą III (w grupie I leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem zastosowano standardowe leczenie uzależnienia a leki rozdawano 1 raz na tydzień, w grupie II otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem zastosowano standardowe leczenie uzależnienia a leki rozdawano 3 razy na tydzień, w grupie III leczonej połączenie buprenorfiny z naloksonem zastosowano standardowe leczenie uzależnienia uzupełnione sesjami poradnictwa w zakresie leczenia uzależnienia a leki rozdawano 3 razy na tydzień).

Średni odsetek uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu był porównywalny między 3 ocenianymi grupami ($p = 0,64$; obliczenia Autorów publikacji w oparciu o test χ^2) [33].

Skierowanie na inne leczenie

W ramach badania [33]-[40] oceniano również liczbę i odsetek uczestników, którzy spełnili kryteria skierowania ich na inne leczenie [33].

Tabela 79. Liczba i odsetek uczestników, którzy zostali skierowani na inne leczenie w grupie I leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano standardowe leczenie uzależnienia a leki rozdawano 1 raz na tydzień, w grupie II otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano standardowe leczenie uzależnienia a leki rozdawano 3 razy na tydzień, w grupie III otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano standardowe leczenie uzależnienia uzupełnione sesjami poradnictwa w zakresie leczenia uzależnienia a leki rozdawano 3 razy na tydzień, w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [33].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa I Buprenorfina/nalokson N=54 [n (%)]	Grupa II Buprenorfina/nalokson N=56 [n (%)]	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
Uczestnicy skierowani na inne leczenie	6 (11)	5 (9)	1,24 [0,43; 3,65]	>0,05	-
	Grupa I Buprenorfina/nalokson N=54 [n (%)]	Grupa III Buprenorfina/nalokson N=56 [n (%)]	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
	6 (11)	2 (4)	3,11 [0,75; 13,12]	>0,05	-
	Grupa II Buprenorfina/nalokson N=56 [n (%)]	Grupa III Buprenorfina/nalokson N=56 [n (%)]	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
	5 (9)	2 (4)	2,50 [0,59; 10,88]	>0,05	-

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Odsetek uczestników, których skierowano na inne leczenie był porównywalny ($p > 0,05$) między grupą I i grupą II, między grupą I i grupą III oraz między grupą II i grupą III (w grupie I leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem zastosowano standardowe leczenie uzależnienia a leki rozdawano 1 raz na tydzień, w grupie II otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem zastosowano standardowe leczenie uzależnienia a leki rozdawano 3 razy na tydzień, w grupie III leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem zastosowano standardowe leczenie uzależnienia uzupełnione sesjami poradnictwa w zakresie leczenia uzależnienia a leki rozdawano 3 razy na tydzień).

Średni odsetek uczestników, którzy zostali skierowani na inne leczenie był porównywalny między 3 ocenianymi grupami ($p = 0,32$; obliczenia Autorów publikacji w oparciu o analizę wariancji) [33].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Negatywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność kokainy

W ramach badania [33]-[40] oceniano odsetek negatywnych testów toksykologicznych moczu na obecność kokainy [33].

Tabela 80. Średni odsetek negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność kokainy w grupie I leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano standardowe leczenie uzależnienia a leki rozdawano 1 raz na tydzień, w grupie II otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano standardowe leczenie uzależnienia a leki rozdawano 3 razy na tydzień, w grupie III otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano standardowe leczenie uzależnienia uzupełnione sesjami poradnictwa w zakresie leczenia uzależnienia a leki rozdawano 3 razy na tydzień, w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [33].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa I Buprenorfina/nalokson N=54 [średnia [95% CI]]	Grupa II Buprenorfina/nalokson N=56 [średnia [95% CI]]	MD [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Negatywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność kokainy [%]	75,50 [66,4; 84,7]	71,10 [62,3; 79,9]	-	-	-
	Grupa I Buprenorfina/nalokson N=54 [średnia [95% CI]]	Grupa III Buprenorfina/nalokson N=56 [średnia [95% CI]]	MD [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
	75,50 [66,4; 84,7]	73,60 [64,8; 82,3]	-	-	-
	Grupa II Buprenorfina/nalokson N=56 [średnia [95% CI]]	Grupa III Buprenorfina/nalokson N=56 [średnia [95% CI]]	MD [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
	71,10 [62,3; 79,9]	73,60 [64,8; 82,3]	-	-	-

* brak możliwości obliczenia parametru MD, wartości p i parametru NNT/NNH ze względu na brak wartości SD/SE w publikacji [33].

Średni odsetek negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność kokainy był porównywalny między 3 ocenianymi grupami (p=0,79; obliczenia Autorów publikacji w oparciu o analizę wariancji) [33].

W ramach badania [33]-[40] oceniano również liczbę i odsetek uczestników, którzy mieli co najmniej 1 pozytywny wynik testu toksykologicznego moczu na obecność kokainy w czasie trwania badania [33].

Tabela 81. Liczba i odsetek uczestników, którzy mieli co najmniej 1 pozytywny wynik testu toksykologicznego moczu na obecność kokainy w grupie I leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano standardowe leczenie uzależnienia a leki rozdawano 1 raz na tydzień, w grupie II otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano standardowe leczenie uzależnienia a leki rozdawano 3 razy na tydzień, w grupie III otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano standardowe leczenie uzależnienia uzupełnione sesjami poradnictwa w zakresie leczenia uzależnienia a leki rozdawano 3 razy na tydzień, w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [33].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa I Buprenorfina/nalokson N=54 [n (%)]	Grupa II Buprenorfina/nalokson N=56 [n (%)]	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
Uczestnicy z ≥1 pozytywnym wynikiem testu toksykologicznego moczu na obecność kokainy	31 (57)	28 (50)	1,15 [0,81; 1,64]	>0,05	-
	Grupa I Buprenorfina/nalokson N=54 [n (%)]	Grupa III Buprenorfina/nalokson N=56 [n (%)]	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
	31 (57)	31 (55)	1,04 [0,74; 1,45]	>0,05	-
	Grupa II Buprenorfina/nalokson N=56 [n (%)]	Grupa III Buprenorfina/nalokson N=56 [n (%)]	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
	28 (50)	31 (55)	0,90 [0,63; 1,29]	>0,05	-

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Odsetek uczestników, u których stwierdzono co najmniej 1 pozytywny wynik testu toksykologicznego moczu na obecność kokainy i których skierowano na inne leczenie, był porównywalny ($p>0,05$) między grupą I i grupą II, między grupą I i grupą III oraz między grupą II i grupą III (w grupie I leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem zastosowano standardowe leczenie uzależnienia a leki rozdawano 1 raz na tydzień, w grupie II otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem zastosowano standardowe leczenie uzależnienia a leki rozdawano 3 razy na tydzień, w grupie III leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem zastosowano standardowe leczenie uzależnienia uzupełnione sesjami poradnictwa w zakresie leczenia uzależnienia a leki rozdawano 3 razy na tydzień).

Średni odsetek uczestników, którzy mieli co najmniej 1 pozytywny wynik testu toksykologicznego moczu na obecność kokainy w czasie trwania badania był porównywalny między 3 ocenianymi grupami ($p=0,73$; obliczenia Autorów publikacji w oparciu o analizę wariancji) [33].

Zadowolenie uczestników badania z leczenia

W ramach badania [33]-[40] oceniano zadowolenie uczestników z leczenia [33].

Tabela 82. Średni wynik oceniający zadowolenie uczestników badania z leczenia w grupie I leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano standardowe leczenie uzależnienia a leki rozdawano 1 raz na tydzień, w grupie II otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano standardowe leczenie uzależnienia a leki rozdawano 3 razy na tydzień, w grupie III otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano standardowe leczenie uzależnienia uzupełnione sesjami poradnictwa w zakresie leczenia uzależnienia a leki rozdawano 3 razy na tydzień, w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [33].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa I Buprenorfina/nalokson N=54 [średnia [95% CI]]	Grupa II Buprenorfina/nalokson N=56 [średnia [95% CI]]	MD [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Ocena zadowolenia z leczenia	85,20 [82,5; 88,0]	80,30 [77,6; 83,0]	-	-	-
	Grupa I Buprenorfina/nalokson N=54 [średnia [95% CI]]	Grupa III Buprenorfina/nalokson N=56 [średnia [95% CI]]	MD [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
	85,20 [82,5; 88,0]	82,60 [80,0; 85,3]	-	-	-
	Grupa II Buprenorfina/nalokson N=56 [średnia [95% CI]]	Grupa III Buprenorfina/nalokson N=56 [średnia [95% CI]]	MD [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
	80,30 [77,6; 83,0]	82,60 [80,0; 85,3]	-	-	-

* brak możliwości obliczenia parametru MD, wartości p i parametru NNT/NNH ze względu na brak wartości SD/SE w publikacji [33].

Zadowolenie uczestników z leczenia istotnie statystycznie ($p=0,049$; obliczenia Autorów publikacji w oparciu o analizę wariancji) **różniło się między 3 ocenianymi grupami. Większe zadowolenie odczuwali uczestnicy z grupy I leczeni w ramach standardowej terapii uzależnienia i otrzymujący leki 1 raz na tydzień w porównaniu do uczestników z grupy II leczonych w ramach standardowej terapii uzależnienia i otrzymujący leki 3 razy na tydzień ($p=0,04$; obliczenia Autorów publikacji w oparciu o analizę wariancji) [33].**

Korzystanie z ośrodków zdrowia i pomocy społecznej

Między grupami stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic ($p>0,05$; obliczenia Autorów publikacji w oparciu o analizę wariancji) w zakresie

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



korzystania z ośrodków zdrowia i pomocy społecznej [33].

Stosowanie się do zaleceń leczenia

W badaniu [33]-[40] oceniano jak długo uczestnicy badania stosowali się do zaleceń leczenia za pomocą połączenia buprenorfiny z naloksonem [33].

Tabela 83. Średni czas, przez jaki uczestnicy badania stosowali się do zaleceń leczenia w grupie I leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano standardowe leczenie uzależnienia a leki rozdawano 1 raz na tydzień, w grupie II otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano standardowe leczenie uzależnienia a leki rozdawano 3 razy na tydzień, w grupie III otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano standardowe leczenie uzależnienia uzupełnione sesjami poradnictwa w zakresie leczenia uzależnienia a leki rozdawano 3 razy na tydzień, w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [33].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa I Buprenorfina/nalokson N=54 [średnia [95% CI]]	Grupa II Buprenorfina/nalokson N=56 [średnia [95% CI]]	MD [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Stosowanie się do zaleceń leczenia produktem łączonym buprenorfina/nalokson [dni %]	75,00 [68; 81]	73,00 [67; 79]	-	-	-
	Grupa I Buprenorfina/nalokson N=54 [średnia [95% CI]]	Grupa III Buprenorfina/nalokson N=56 [średnia [95% CI]]	MD [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
	75,00 [68; 81]	69,00 [63; 74]	-	-	-
	Grupa II Buprenorfina/nalokson N=56 [średnia [95% CI]]	Grupa III Buprenorfina/nalokson N=56 [średnia [95% CI]]	MD [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
	73,00 [67; 79]	69,00 [63; 74]	-	-	-

* brak możliwości obliczenia parametru MD, wartości p i parametru NNT/NNH ze względu na brak wartości SD/SE w publikacji [33].

Średni odsetek dni, w czasie których uczestnicy stosowali się do zaleceń leczenia połączeniem buprenorfiny z naloksonem, wyniósł 71% ±22% (zakres: 7% - 100%) i **był porównywalny między 3 ocenianymi grupami** (p=0,87; obliczenia Autorów publikacji w oparciu o analizę wariancji) [33].

Odsetek dni stosowania się do zaleceń leczenia był istotnie statystycznie skorelowany z odsetkiem negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu na

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



obecność opioidów ($r=0,30$; $p<0,001$) oraz ze średnią liczbą tygodni pozostawania w abstinencji od opioidów ($r=0,35$; $p<0,001$) [33].

Dodatkowe analizy przeprowadzone w ramach badania [33]-[40]

Ocena wpływu leczenia na częstość występowania zachowań zwiększających ryzyko zakażenia wirusem HIV

W ramach publikacji [34] dodatkowo oceniano czy zastosowane leczenie połączeniem buprenorfiny z naloksonem wpływa na częstość występowania zachowań zwiększających ryzyko zakażenia wirusem HIV. W tym celu porównano wyniki uczestników badania ($N=155$) sprzed okresu leczenia z wynikami uzyskanymi 12 i 24 tygodnie później. Wyniki uczestników badania zrandomizowanych do poszczególnych grup analizowano wspólnie. Oceniano zachowania zwiększające ryzyko zakażenia wirusem HIV w oparciu o skalę ARI, zachowania związane z dożylnym stosowaniem narkotyków oraz zachowania seksualne [34].

Tabela 84. Zmiany w parametrach klinicznych ocenianych przy naborze do badania oraz po 12 i 24 tygodniach trwania badania u uczestników otrzymujących połączenie buprenorfiny z naloksonem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [34].

Analizowany parametr kliniczny	Buprenorfina/nalokson			MD [95% CI]*	Wartość $p^{* \wedge}$	NNT/NNH [95% CI]*
	0. tydzień N=155	12. tydzień N=91	24. tydzień N=75			
Całkowita ocena w skali ARI [średnia \pm SD]	16,60 \pm 14,50	11,50 \pm 11,90	11,20 \pm 15,50	-	0,02^{a, b}	-
Ocena w subskali ARI dotycząca stosowania narkotyków [średnia \pm SD]	6,50 \pm 8,60	2,30 \pm 4,00	1,90 \pm 3,60	-	<0,001^{a, b}	-
Ocena w subskali ARI dotycząca zachowań seksualnych [średnia \pm SD]	9,00 \pm 9,90	7,40 \pm 8,80	6,00 \pm 7,40	-	0,03^c	-
Dożylnie stosowanie narkotyków w ciągu ostatnich 3 miesięcy [n (%) odpowiedzi: tak]	58 (37)	11 (12)	5 (7)	-	<0,001^{a, b}	-
Wielokrotne, wspólne stosowanie tych samych igieł lub strzykawek w ciągu ostatnich 3 miesięcy [n (%) odpowiedzi: tak]	13 (8)	4 (4)	1 (1)	-	0,06	-
Odbywanie stosunków ze stałym partnerem będąc pod wpływem narkotyków/alkoholu lub gdy partner był pod wpływem narkotyków/alkoholu w ciągu ostatnich 3 miesięcy [n (%) odpowiedzi: tak]	100 (64)	12 (13)	11 (15)	-	<0,001^{a, b}	-
Stosowanie prezerwatyw w czasie stosunków ze stałym partnerem rzadziej niż w 50% przypadków w ciągu ostatnich 3 miesięcy [n (%) odpowiedzi: tak]	131 (84)	79 (87)	63 (84)	-	0,87	-
Stosunek z osobą niebędącą partnerem lub z osobą dopiero poznaną w ciągu ostatnich 3 miesięcy [n (%) odpowiedzi: tak]	14 (9)	10 (11)	5 (7)	-	0,63	-

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Analizowany parametr kliniczny	Buprenorfina/nalokson			MD [95% CI]*	Wartość p* ^	NNT/NNH [95% CI]*
	0. tydzień N=155	12. tydzień N=91	24. tydzień N=75			
Stosunek bez zabezpieczenia z osobą niebędącą partnerem w ciągu ostatnich 3 miesięcy [n (%) odpowiedzi: tak]	11 (7)	6 (7)	2 (3)	-	0,39	-
Stosunek bez zabezpieczenia z partnerem będąc pod wpływem narkotyków lub alkoholu w ciągu ostatnich 3 miesięcy [n (%) odpowiedzi: tak]	4 (3)	0 (0)	2 (3)	-	0,30	-
Proponowanie zastosowania prezerwatywy podczas stosunku z partnerem w ciągu ostatnich 3 miesięcy [n (%) odpowiedzi: tak]	38 (24)	21 (23)	13 (17)	-	0,46	-

* brak możliwości obliczenia parametru MD, wartości p i parametru NNT/NNH ze względu na brak wartości SD/SE w publikacji [34]. ^ wartość p podana w publikacji [34], w obliczeniach zastosowano analizę wariacji dla zmiennych ciągłych oraz metodę uogólnionego równania estymacji (ang. *General Estimating Equation; GEE*) dla zmiennych dychotomicznych. a - 12. tydzień leczenia vs 0. tydzień leczenia, b - 24. tydzień leczenia vs 0. tydzień leczenia, c - 12. tydzień leczenia vs 24. tydzień leczenia.

Leczenie połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach podstawowej opieki zdrowotnej wpłynęło na istotną statystycznie redukcję:

- całkowitej oceny w skali ARI po upływie 12 tygodni leczenia oraz po upływie 24 tygodni leczenia względem oceny początkowej ($p=0,02$),
- oceny w subskali ARI dotyczącej stosowania narkotyków po upływie 12 tygodni leczenia oraz po upływie 24 tygodni leczenia względem oceny początkowej ($p<0,001$),
- oceny w subskali ARI dotyczącej zachowań seksualnych po upływie 12 tygodni leczenia względem 24 tygodni leczenia ($p=0,03$),
- dożylnego stosowania narkotyków w ciągu ostatnich 3 miesięcy po upływie 12 tygodni leczenia oraz po upływie 24 tygodni leczenia względem oceny początkowej ($p<0,001$),
- odbywania stosunków ze stałym partnerem będąc pod wpływem narkotyków/ alkoholu lub gdy partner był pod wpływem narkotyków/ alkoholu w ciągu ostatnich 3 miesięcy po upływie 12 tygodni leczenia oraz po upływie 24 tygodni leczenia względem oceny początkowej ($p<0,001$) [34].

W przypadku pozostałych analizowanych parametrów nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy ($p>0,05$) pomiędzy oceną początkową przy naborze do badania, a oceną po upływie 12 lub 24 tygodni leczenia [34].

5.4. Analiza kliniczna stosowania produktu łączonego: buprenorfina/nalokson (produkt leczniczy Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie (porównanie bezpośrednie; I linia leczenia)



Ocena wyników uzyskanych przez uczestników badania wcześniej niekaranych oraz przez uczestników wcześniej skazanych na karę więzienia

W ramach badania [33]-[40] dodatkowo oceniano wpływ zastosowanego leczenia połączeniem buprenorfiny z naloksonem na wyniki uzyskane przez uczestników badania wcześniej niekaranych oraz przez uczestników wcześniej skazanych na karę więzienia [35].

Tabela 85. Wyniki leczenia uzyskane przez uczestników badania wcześniej niekaranych oraz przez uczestników badania wcześniej skazanych na karę więzienia otrzymujących połączenie buprenorfiny z naloksonem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [35].

Analizowany parametr kliniczny	Buprenorfina/nalokson		MD/RB [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
	Uczestnicy niekarani N=114	Uczestnicy karani N=52			
Średnia dobową dawką buprenorfiny/naloksonu [mg; średnia ± SD]	18,00±2,20	17,90±2,70	0,10 [-0,68; 0,88]	>0,05* 0,77^	-
Abstynencja od opioidów w ciągu 2 tygodni fazy indukcji [n (%)]	64 (56)	23 (44)	RB=1,27 [0,92; 1,83]	>0,05* 0,15^	-
Ukończenie leczenia [n (%)]	52 (46)	20 (38)	RB=1,19 [0,82; 1,80]	>0,05* 0,39^	-
Kontynuacja udziału w badaniu [tygodnie; średnia ± SD]	17,60±7,70	17,90±7,00	-0,30 [-2,76; 2,16]	>0,05* 0,79^	-
Odsetek negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów (brak próbki uznawano za wynik pozytywny) [%; średnia ± SD]	42,00±34,30	43,00±30,50	-1,00 [-11,88; 9,88]	>0,05* 0,85^	-
Abstynencja od opioidów [tygodnie; średnia ± SD]	5,90±6,00	6,20±5,70	-0,30 [-2,24; 1,64]	>0,05* 0,74^	-
Odsetek negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność kokainy (brak próbki uznawano za wynik pozytywny) [%; średnia ± SD]	48,60±33,30	50,50±31,40	-1,90 [-12,63; 8,83]	>0,05* 0,73^	-
Odsetek negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów (zebranych) [%; średnia ± SD]	76,90±30,40	77,40±29,60	-0,50 [-10,39; 9,39]	>0,05* 0,94^	-
Abstynencja od kokainy [tygodnie; średnia ± SD]	7,30±6,40	7,20±6,20	0,10 [-1,98; 2,18]	>0,05* 0,90^	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ wartość p podana w publikacji [35] (brak danych dotyczących zastosowanych testów statystycznych).

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pomiędzy uczestnikami badania wcześniej niekaranymi oraz uczestnikami wcześniej skazanymi na karę więzienia w odniesieniu do żadnego z ocenianych punktów końcowych [35].

Ocena zadowolenia z leczenia

W ramach publikacji [37] oceniano zadowolenie uczestników badania z leczenia połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach podstawowej opieki zdrowotnej. Zadowolenie z leczenia

oceniono wysoko na 4,4 punktu na 5 możliwych punktów. Uczestnicy najbardziej cenili sobie leczenie oraz dodatkową pomoc i wyrażali chęć namówienia znajomych uzależnionych od opioidów na to samo leczenie. Uczestnicy byli najmniej zadowoleni: ze swoich relacji z innymi uczestnikami badania, skierowań do grup anonimowych narkomanów oraz niedogodności związanych z miejscem leczenia. Płeć żeńska ($p=0,04$) oraz rasa inna niż biała ($p=0,04$) były niezależnymi czynnikami decydującymi o zadowoleniu z leczenia. Uczestnicy z grupy I otrzymującej zapas połączenia buprenorfiny z naloksonem w ramach standardowego leczenia uzależnienia 1 raz w tygodniu wykazywali istotnie statystycznie większe zadowolenie z leczenia w porównaniu do grupy II otrzymującej zapas połączenia buprenorfiny z naloksonem w ramach standardowego leczenia uzależnienia 3 razy w tygodniu ($p=0,03$), ale nie w porównaniu do grupy III otrzymującej zapas połączenia buprenorfiny z naloksonem w ramach standardowego leczenia uzależnienia 3 razy w tygodniu i uczestniczących w dodatkowych sesjach poradnictwa z zakresu leczenia uzależnienia ($p=0,42$). Brak istotnych statystycznie różnic ($p=0,48$) stwierdzono pomiędzy grupą II i grupą III.

Ocena skuteczności klinicznej leczenia w zależności od rodzaju wcześniej stosowanych substancji uzależniających

W ramach publikacji [38] oceniano skuteczność kliniczną leczenia połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach podstawowej opieki zdrowotnej zależnie od rodzaju wcześniej stosowanych substancji uzależniających: heroiny (N=124), heroiny lub opioidów przepisywanych na receptę (N=47) lub opioidów przepisywanych na receptę (N=29).

Tabela 86. Wyniki leczenia uzyskane przez uczestników stosujących wcześniej: heroinę, heroinę lub opioidy przepisywane na receptę, opioidy przepisywane na receptę, w ramach badania leczonych połączeniem buprenorfiny z naloksonem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [38].

Analizowany parametr kliniczny	Buprenorfina/nalokson			Wartość p#
	Stosowanie opioidów na receptę N=29	Stosowanie heroiny N=124	Stosowanie opioidów na receptę i heroiny N=47	
Ukończenie leczenia [n (%)]	17 (59)	37 (30)	18 (38)	0,01 ^
Kontynuacja udziału w badaniu [tygodnie; średnia ± SD]	21,0±6,7	14,2±9,5	18,9±6,7	0,002 ^/*
Odsetek negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów (brak próbki uznawano za wynik pozytywny) [%; średnia ± SD]	56,30±33,00	39,80±36,20	35,30±30,20	0,03 ^/**
Odsetek negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów (zebranych) [%; średnia ± SD]	75,30±33,10	52,90±39,00	48,80±33,90	0,007 ^/**
Abstynencja od opioidów [tygodnie; średnia ± SD]	8,20±6,20	5,90±6,60	4,50±4,80	0,04 **
Odsetek negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność kokainy (brak próbki uznawano za wynik	55,50±32,50	46,50±36,80	45,50±31,20	0,42

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Analizowany parametr kliniczny	Buprenorfina/nalokson			Wartość p#
	Stosowanie opioidów na receptę N=29	Stosowanie heroiny N=124	Stosowanie opioidów na receptę i heroiny N=47	
pozytywny) [%; średnia ± SD]				
Odsetek negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów (zebranych) [%; średnia ± SD]	79,70±32,40	72,90±33,60	69,40±31,70	0,43
Abstynencja od kokainy [tygodnie; średnia ± SD]	7,40±7,60	8,70±6,80	6,80±6,00	0,55

^ grupa uczestników stosujących heroinę vs grupa uczestników stosujących opioidy przepisane na receptę, * grupa uczestników stosujących heroinę vs grupa uczestników stosujących heroinę i opioidy przepisane na receptę, ** grupa uczestników stosujących opioidy przepisane na receptę vs grupa uczestników stosujących heroinę i opioidy przepisane na receptę. # wartość p podana w publikacji [35], obliczenia przeprowadzono za pomocą regresji logistycznej dla zmiennych dychotomicznych i analizy kowariancji dla zmiennych ciągłych.

Analiza wykazała, że wyniki uzyskane w badaniu [33]-[40] przez uczestników stosujących wcześniej tylko heroinę były istotnie statystycznie lepsze ($p < 0,05$) względem wyników uzyskanych przez badanych stosujących wcześniej tylko opioidy przepisane na receptę odnośnie do następujących punktów końcowych: ukończenia leczenia, kontynuacji udziału w badaniu, odsetka negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów (zarówno gdy brakujące próbki moczu uznawano za wynik pozytywny, jak i wówczas, gdy uwzględniano jedynie zebrane próbki moczu). Z kolei, wyniki uzyskane w badaniu przez uczestników stosujących wcześniej tylko heroinę były istotnie statystycznie lepsze ($p < 0,05$) względem wyników uzyskanych przez uczestników stosujących wcześniej heroinę lub opioidy przepisane na receptę w odniesieniu do kontynuacji udziału w badaniu. Natomiast, wyniki uzyskane w badaniu przez uczestników stosujących wcześniej tylko opioidy przepisane na receptę były istotnie statystycznie lepsze ($p < 0,05$) względem wyników uzyskanych przez uczestników stosujących wcześniej heroinę lub opioidy przepisane na receptę odnośnie do następujących punktów końcowych: odsetka negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów (zarówno gdy brakujące próbki moczu uznawano za wynik pozytywny, jak i wówczas, gdy uwzględniano jedynie zebrane próbki moczu) i abstynencji od opioidów [38].

Ocena skuteczności klinicznej leczenia w zależności od wcześniejszego stosowania lub nie kokainy

W publikacji [40] oceniano związek między stosowaniem kokainy, a skutecznością kliniczną leczenia za pomocą połączenia buprenorfiny z naloksonem w ramach podstawowej opieki zdrowotnej.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 87. Wyniki leczenia uzyskane przez uczestników badania stosujących lub niestosujących kokainę przed rozpoczęciem leczenia połączeniem buprenorfiny z naloksonem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [40].

Analizowany parametr kliniczny	Buprenorfina/nalokson		MD/RB/RR [95% CI]*	Wartość p	NNT [95% CI]*
	Uczestnicy niestosujący kokainę N=107	Uczestnicy stosujący kokainę N=55			
Kontynuacja udziału w badaniu [tygodnie; średnia ± SD]	18,30±7,70	15,80±7,00	MD=2,50 [0,07; 4,93]	<0,05* 0,04^	-
Ukończenie leczenia [n (%)]	53 (50)	18 (33)	RB=1,51 [1,02; 2,36]	<0,05* 0,008^	6 [4; 159]
Pozytywny wynik testu toksykologicznego moczu na obecność kokainy w trakcie trwania badania [n (%)]	40 (37)	87 (48)	RR=0,59 [0,44; 0,79]	<0,05* 0,002^	4 [3; 9]
Odsetek negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów [%; średnia ± SD]	46,90±34,00	33,70±30,00	MD=13,20 [2,56; 23,84]	<0,05* 0,02^	-
Abstynencja od opioidów [tygodnie; średnia ± SD]	6,70±6,40	4,60±4,50	MD=2,10 [0,20; 4,00]	<0,05* 0,03^	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ wartości p podane w publikacji [40], obliczenia za pomocą regresji Cox'a (kontynuacja udziału w badaniu), regresji logistycznej (ukończenie leczenia), analizy wariancji (zmienne ciągłe).

Istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większy odsetek uczestników niestosujących kokainę przed rozpoczęciem badania ukończył leczenie połączeniem buprenorfiny z naloksonem oraz istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszy odsetek uczestników niestosujących kokainę przed rozpoczęciem badania miał pozytywny wynik testu toksykologicznego moczu na obecność kokainy w trakcie badania w porównaniu do odsetka uczestników stosujących kokainę przed rozpoczęciem badania. Obliczenia wykazały, że leczenie połączeniem buprenorfiny z naloksonem w grupie uczestników niestosujących kokainę przed rozpoczęciem badania spowoduje, że 1 osoba na:

- 6 ukończy leczenie,
- 4 nie będzie miała pozytywnego wyniku testu toksykologicznego moczu na obecność kokainy w trakcie leczenia,

w okresie 24 tygodni obserwacji.

Istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większy średni odsetek uczestników niestosujących kokainę przed rozpoczęciem badania miał negatywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów w trakcie badania w porównaniu do odsetka uczestników stosujących kokainę przed rozpoczęciem badania.

Grupa uczestników niestosujących kokainę istotnie statystycznie ($p < 0,05$) dłużej kontynuowała udział w badaniu oraz pozostawała w abstynencji od opioidów, w porównaniu do grupy uczestników stosujących kokainę przed rozpoczęciem badania, leczonych połączeniem buprenorfiny z naloksonem.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 88. Wyniki leczenia uzyskane przez uczestników badania stosujących lub niestosujących kokainę w trakcie leczenia połączeniem buprenorfiny z naloksonem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [40].

Analizowany parametr kliniczny	Buprenorfina/nalokson		MD/RB [95% CI]*	Wartość p	NNT [95% CI]*
	Uczestnicy niestosujący kokainy N=75	Uczestnicy stosujący kokainę N=89			
Ukończenie leczenia [n (%)]	45 (60)	27 (30)	RB=1,98 [1,39; 2,87]	<0,05* 0,004^	4 [3; 7]
Kontynuacja udziału w badaniu [tygodnie; średnia]	16,5	19,0	-	0,003^	-
Odsetek negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów [%; średnia ± SD]	51,50±33,80	34,80±31,00	MD=16,70 [6,77; 26,63]	<0,05* 0,001^	-
Abstynencja od opioidów [tygodnie; średnia ± SD]	7,70±6,70	4,70±4,90	MD=3,00 [1,22; 4,78]	<0,05* 0,001^	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ wartości p podane w publikacji [40], obliczenia za pomocą regresji Cox'a (kontynuacja udziału w badaniu), regresji logistycznej (ukończenie leczenia), analizy wariancji (zmienne ciągłe).

Istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większy odsetek uczestników niestosujących kokainy w trakcie badania ukończył leczenie połączeniem buprenorfiny z naloksonem w porównaniu do odsetka uczestników stosujących kokainę. Parametr NNT wyniósł 4 co oznacza, że 1 osoba wśród 4 niestosujących kokainy w trakcie badania ukończy leczenie połączeniem buprenorfiny z naloksonem w okresie 24 tygodni obserwacji.

Istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większy odsetek uczestników niestosujących kokainy w trakcie badania miał negatywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów. Ponadto, uczestnicy badania niestosujący kokainy istotnie statystycznie krócej ($p < 0,05$) kontynuowali udział w badaniu i istotnie statystycznie dłużej ($p < 0,05$) pozostawali w abstynencji od opioidów w porównaniu do odsetka uczestników stosujących kokainę.

Kontynuacja badania

W ramach badania [33]-[40] 53 uczestników spośród 741, którzy ukończyli udział w badaniu (24 tygodnie), kontynuowało dalsze leczenie połączeniem buprenorfiny z naloksonem; 28 osób przez 1 rok, 20 osób przez 2 lata, 13 osób przez 3 lata, 6 osób przez 4 lata i 3 osoby przez 5 lat [39]. W czasie kontynuacji leczenia 40 osób przerwało leczenie połączeniem buprenorfiny z naloksonem: 38% (20/53) uczestników opuściło badanie, 15% (8/53) uczestników nadal stosowało narkotyki i nie wyraziło zgody na skierowanie na inne leczenie, 11% (6/53) uczestników skierowano na leczenie w ramach specjalistycznego programu leczenia uzależnień za pomocą metadonu i/lub dodatkowej pomocy, 6% (3/53) uczestników wyraziło życzenie stopniowego zmniejszania dawki i zakończenia leczenia ocenianym produktem łączonym, 4% (2/53) uczestników kontynuowało leczenie połączeniem buprenorfiny z naloksonem, ale nie uczestniczyło w ocenie postępów terapii, 2% (1/53) uczestników

wybrało skierowanie ich do zamkniętych ośrodków leczenia uzależnienia. Średnia dobową dawką buprenorfiny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem wyniosła 17,0 mg (SD: 4,2 mg) [39].

W ramach kontynuacji udziału uczestników w leczeniu połączeniem buprenorfiny z naloksonem nadal przeprowadzono testy toksykologiczne moczu na obecność zakazanych substancji, zarówno podczas wizyt kontrolnych u lekarza, jak i w okresie między wizytami. Oceniono, że 91% (1 005/ 1 106) testowanych próbek moczu było wolnych od śladów opioidów, 96% (1 062/ 1 106) testowanych próbek moczu - od śladów kokainy, 98% (1 053/ 1 106) testowanych próbek moczu - od śladów benzodiazepin i 99% (569/ 574) testowanych próbek moczu było wolnych od śladów metadonu [39].

Średni wynik zadowolenia uczestników z leczenia był wysoki i wyniósł 86,3/96 (zakres: 69; 93). Najmniejsze zadowolenie uczestnicy odczuwali w związku z kontrolą stosowania narkotyków i skierowaniem na spotkania anonimowych narkomanów [39].

Stężenia aminotransferazy alaninowej (średnia [zakres]: 22,6 [4; 119]) i asparaginianowej (średnia [zakres]: 29,6 [9; 169]) pozostawało stabilne w okresie kontynuacji leczenia buprenorfiną w połączeniu z naloksonem.

W okresie obserwacji wynoszącym 2-5 lat nie odnotowano żadnego ciężkiego działania niepożądanego związanego z leczeniem połączeniem buprenorfiny z naloksonem. Odnotowano, że niewielka liczba uczestników (brak konkretnych danych) korzystała z pomocy izby przyjęć (np. z powodu kolki nerkowej, złamania nadgarstka), jednak wspomniane działania niepożądane nie były związane z zastosowanym leczeniem. Mniej (rozluźnienie cieśni nadgarstka) oraz bardziej poważne (wymiana stawu biodrowego) zabiegi chirurgiczne przeprowadzono pomyślnie i były one dobrze tolerowane przez uczestników badania. W okresie wymagającym krótkotrwałego leczenia lekami przeciwbólowymi będącymi pełnymi agonistami opioidów (np. morfiną), przerywano stosowanie połączenia buprenorfiny z naloksonem i wznawiano je dopiero po zakończeniu terapii lekami przeciwbólowymi.

Woody et al. 2008 [41], Warden et al. 2012 [42], Meade et al. 2010 [43], Subramaniam et al. 2011 [44], Chakrabarti et al. 2010 [45], Wilcox et al. 2012 [46], Wilcox et al. 2013 [47], Hill et al. 2013 [48], NCT00078130 [49]

Ukończenie leczenia

W ramach badania [41]-[49] oceniano liczbę i odsetek uczestników, którzy ukończyli leczenie [41].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 89. Liczba i odsetek uczestników, którzy ukończyli leczenie w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem przez 12 tygodni w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem przez 2 tygodnie w ramach detoksyfikacji w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [41].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Buprenorfina/nalokson (leczenie) N=74 [n (%)]	Grupa kontrolna Buprenorfina/nalokson (detoksyfikacja) N=78 [n (%)]	RB [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Ukończenie leczenia	52 (70)	16 (20,5)	3,43 [2,21; 5,50]	<0,05	3 [2; 3]

* wartości obliczone przez autorów analizy.

W grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem przez 12 tygodni **istotnie statystycznie większy ($p<0,05$) odsetek uczestników ukończył zaplanowane leczenie w porównaniu do grupy kontrolnej** otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem przez 2 tygodnie w ramach detoksyfikacji. Parametr NNT wyniósł 3 co oznacza, że 1 osoba na 3 leczone połączeniem buprenorfiny z naloksonem przez 12 tygodni, zamiast 2 tygodni detoksyfikacji, ukończy leczenie w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni.

Stosowana w badaniu dawka połączenia buprenorfiny z naloksonem

W badaniu [41]-[49] oceniano liczbę i odsetek uczestników, którzy stosowali w trakcie leczenia poszczególne dawki połączenia buprenorfiny z naloksonem [41].

Tabela 90. Liczba i odsetek uczestników, którzy stosowali w trakcie leczenia poszczególne dawki leku w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem przez 12 tygodni w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem przez 2 tygodnie w ramach detoksyfikacji w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [41].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana Buprenorfina/nalokson (leczenie) N=74 [n (%)]	Grupa kontrolna Buprenorfina/nalokson (detoksyfikacja) N=78 [n (%)]	RB/ Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
Dawka buprenorfiny/ naloksonu	2-8 [mg/dobę]	20 (27)	24 (31)	0,88 [0,53; 1,44]	>0,05	-
	9-16 [^] [mg/dobę]	43 (59)	53 (68)	0,86 [0,66; 1,09]	>0,05	-
	17-24 [mg/dobę]	10 (14)	0 (0)	Peto OR =8,88 [2,47; 31,91]	<0,05	8 [5; 14]

* wartości obliczone przez autorów analizy. [^] w grupie kontrolnej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach 2 tygodni detoksyfikacji maksymalną dawką było 14 mg/dobę. W przypadku nie wystąpienia określonego punktu końcowego w jednej z grup, wyniki obliczono za pomocą Peto OR.

Istotnie statystycznie większy ($p<0,05$) odsetek uczestników otrzymywał największe dawki leku (17-24 mg/dobę) w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



przez 12 tygodni **w porównaniu do grupy kontrolnej** otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem przez 2 tygodnie w ramach detoksyfikacji. Parametr NNH wyniósł 8 co oznacza, że 1 osoba na 8 osób leczona połączeniem buprenorfiny z naloksonem przez 12 tygodni, zamiast 2 tygodni detoksyfikacji, będzie otrzymywała lek w większych dawkach (17-24 mg/dobę) w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni.

Brak istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) między porównywanymi grupami (grupą badaną leczoną połączeniem buprenorfiny z naloksonem przez 12 tygodni oraz grupą kontrolną otrzymującą połączenie buprenorfiny z naloksonem przez 2 tygodnie w ramach detoksyfikacji) w odniesieniu do odsetka uczestników przyjmujących dawki w zakresie: 2-8 mg/dobę i 9-16 mg/dobę.

Dostarczenie wszystkich zaplanowanych próbek moczu do testów toksykologicznych

W ramach badania [41]-[49] oceniano liczbę i odsetek uczestników, którzy dostarczyli wszystkie zaplanowane w badaniu próbki moczu do testów toksykologicznych w 12. tygodniu [41].

Tabela 91. Liczba i odsetek uczestników, którzy dostarczyli wszystkie zaplanowane w badaniu próbki moczu do testów toksykologicznych w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem przez 12 tygodni w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem przez 2 tygodnie w ramach detoksyfikacji w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [41].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Buprenorfina/nalokson (leczenie) N=74 [n (%)]	Grupa kontrolna Buprenorfina/nalokson (detoksyfikacja) N=78 [n (%)]	RB [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
Uczestnicy, którzy dostarczyli wszystkie zaplanowane próbki moczu do testów toksykologicznych	49 (66,2)*	41 (52,6)*	1,26 [0,97; 1,66]	>0,05	-

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) między porównywanymi grupami (grupą badaną leczoną połączeniem buprenorfiny z naloksonem przez 12 tygodni oraz grupą kontrolną otrzymującą połączenie buprenorfiny z naloksonem przez 2 tygodnie w ramach detoksyfikacji) w zakresie odsetka uczestników, którzy dostarczyli wszystkie zaplanowane próbki moczu do testów toksykologicznych.

W badaniu [41]-[49] oceniano również średni odsetek dostarczonych próbek moczu w 12. miesiącu obserwacji [41].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 92. Odsetek dostarczonych próbek moczu w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem przez 12 tygodni w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem przez 2 tygodnie w ramach detoksyfikacji w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [41].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Buprenorfina/nalokson (leczenie) N=74 [średnia [95% CI]]	Grupa kontrolna Buprenorfina/nalokson (detoksyfikacja) N=78 [średnia [95% CI]]	MD [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
Dostarczone próbki moczu (nie uwzględniono brakujących próbek) [%]	48 [41; 56]	72 [65; 76]	-	0,01 [^]	-
Dostarczone próbki moczu (uwzględniono brakujące próbki jako wynik pozytywny testu) [%]	71 [61; 73]	83 [79; 86]	-	0,002 [^]	-

* brak możliwości obliczenia parametru MD i wartości p przez autorów niniejszego opracowania, ze względu na brak wartości SD/SE. [^] wartość p podana w publikacji [41], obliczenia przeprowadzono z zastosowaniem metody uogólnionego równania estymacji (GEE).

W grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem przez 12 tygodni uczestnicy dostarczyli **istotnie statystycznie mniejszy (p<0,05) odsetek próbek moczu do testów toksykologicznych w porównaniu do grupy kontrolnej** otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem przez 2 tygodnie w ramach detoksyfikacji [41].

Pozytywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność opiatów

W ramach badania [41]-[49] oceniano liczbę i odsetek uczestników, których wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność opiatów były pozytywne [41].

Tabela 93. Liczba i odsetek uczestników, którzy wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność opiatów były pozytywne w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem przez 12 tygodni w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem przez 2 tygodnie w ramach detoksyfikacji w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [41].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana Buprenorfina/nalokson (leczenie) N=74 [n (%)*]	Grupa kontrolna Buprenorfina/nalokson (detoksyfikacja) N=78 [n (%)*]	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
Pozytywny wynik testu toksykologicznego moczu na obecność opiatów	4. tydzień	58 (78,4)	59 (75,6)	1,04 [0,87; 1,24]	>0,05	-
	8. tydzień	52 (70,3)	53 (67,9)	1,03 [0,83; 1,29]	>0,05	-
	12. tydzień	49 (66,2)	53 (67,9)	0,97 [0,77; 1,22]	>0,05	-

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Brak istotnych statystycznie różnic (p>0,05) między porównywanymi grupami (grupą

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



badaną leczoną połączeniem buprenorfiny z naloksonem przez 12 tygodni oraz grupą kontrolną otrzymującą połączenie buprenorfiny z naloksonem przez 2 tygodnie w ramach detoksyfikacji) w zakresie odsetka uczestników, którzy mieli pozytywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność opiatów w 4., 8. i 12. tygodni trwania badania.

W ramach badania [41]-[49] oceniano również średni odsetek pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność opiatów w 4., 8. i 12. tygodniu trwania badania [41].

Tabela 94. Odsetek pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność opiatów w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem przez 12 tygodni w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem przez 2 tygodnie w ramach detoksyfikacji w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [41].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana	Grupa kontrolna	MD [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
		Buprenorfina/nalokson (leczenie) N=74 [średnia [95% CI]]	Buprenorfina/nalokson (detoksyfikacja) N=78 [średnia [95% CI]]			
Pozytywny wynik testu moczu na obecność opiatów [%]	4. tydzień	26 [14; 38]	61 [47; 75]	-	<0,001 [^]	-
	8. tydzień	23 [11; 35]	54 [38; 70]	-	0,001 [^]	-
	12. tydzień	43 [29; 57]	51 [35; 67]	-	0,18 [^]	-

* brak możliwości obliczenia parametru MD i wartości p przez autorów niniejszego opracowania, ze względu na brak wartości SD/SE. [^] wartość p podana w publikacji [41], obliczenia przeprowadzono z zastosowaniem metody uogólnionego równania estymacji (GEE).

Istotnie statystycznie mniejszy ($p < 0,05$) odsetek pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność opiatów wykazano w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem przez 12 tygodni w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem przez 2 tygodnie w ramach detoksyfikacji w 4. oraz w 8. tygodniu trwania badania [41].

Brak istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) stwierdzono między porównywanymi grupami (grupą badaną leczoną połączeniem buprenorfiny z naloksonem przez 12 tygodni oraz grupą kontrolną otrzymującą połączenie buprenorfiny z naloksonem przez 2 tygodnie w ramach detoksyfikacji) w odniesieniu do odsetka pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność opiatów w 12. tygodniu trwania badania [41].

Kontynuacja udziału w badaniu

W ramach badania [41]-[49] oceniano liczbę i odsetek uczestników, którzy kontynuowali udział w badaniu [41].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 95. Liczba i odsetek uczestników, którzy kontynuowali udział w badaniu w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem przez 12 tygodni w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem przez 2 tygodnie w ramach detoksyfikacji w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [41].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana Buprenorfina/nalokson (leczenie) N=74 [n (% [95% CI])]	Grupa kontrolna Buprenorfina/nalokson (detoksyfikacja) N=78 [n (% [95% CI])]	RB [95% CI]*	Wartość p	NNT [95% CI]*
Kontynuacja udziału w badaniu	4. tydzień	62* (84 [75; 93])	35* (45 [34; 56])	1,87 [1,45; 2,48]	<0,05*	3 [2; 5]
	8. tydzień	55* (74 [64; 84])	21* (27 [17; 37])	2,76 [1,91; 4,13]	<0,05*	3 [2; 4]
	12. tydzień	52 (70 [59; 81])	16 (21 [12; 30])	3,43 [2,21; 5,50]	<0,05* <0,001^	3 [2; 3]

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ wartość p podana w publikacji [41], obliczenia przeprowadzono z zastosowaniem metody uogólnionego równania estymacji (GEE).

W grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem przez 12 tygodni istotnie statystycznie większy ($p<0,05$) odsetek uczestników kontynuował udział w leczeniu w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem przez 2 tygodnie w ramach detoksyfikacji, w 4., 8. i 12. tygodniu trwania badania. Parametr NNT wyniósł 3 co oznacza, że 1 osoba na 3 osoby leczone połączeniem buprenorfiny z naloksonem przez 12 tygodni, zamiast 2 tygodni detoksyfikacji, będzie kontynuowało udział w 4., 8. i 12. tygodniu trwania badania, w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni.

Udział w dodatkowym leczeniu uzależnienia

W badaniu [41]-[49] oceniano również liczbę i odsetek uczestników biorących udział w dodatkowym leczeniu uzależnienia w 12. tygodniu trwania badania oraz w 12. miesiącu obserwacji [41].

Tabela 96. Liczba i odsetek uczestników biorących udział w dodatkowym leczeniu uzależnienia w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem przez 12 tygodni w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem przez 2 tygodnie w ramach detoksyfikacji w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [41].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana Buprenorfina/nalokson (leczenie) N=74 [n (% [95% CI])]	Grupa kontrolna Buprenorfina/nalokson (detoksyfikacja) N=78 [n (% [95% CI])]	RR [95% CI]*	Wartość p	NNT [95% CI]*
Udział w dodatkowym leczeniu uzależnienia	12. tydzień	3* (4 [0; 9])	27* (35 [24; 46])	0,11 [0,04; 0,34]	<0,05* <0,001^	4 [3; 6]
	12. miesiąc	b.d.	b.d.	-	0,10^	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ wartość p podana w publikacji [41], obliczenia przeprowadzono z zastosowaniem regresji logistycznej. b.d. – brak danych.

Istotnie statystycznie mniejszy ($p<0,05$) odsetek uczestników brał udział w dodatkowym

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



leczeniu uzależnienia w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem przez 12 tygodni **w porównaniu do grupy kontrolnej** otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem przez 2 tygodnie w ramach detoksyfikacji, na zakończenie trwania badania (12. tydzień). Parametr NNT wyniósł 4 co oznacza, że 1 osoba na 4 osoby leczone połączeniem buprenorfiny z naloksonem przez 12 tygodni, zamiast 2 tygodni detoksyfikacji, nie będzie brała udziału w dodatkowym leczeniu uzależnienia w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) między porównywanymi grupami (grupą badaną leczoną połączeniem buprenorfiny z naloksonem przez 12 tygodni oraz grupą kontrolną otrzymującą połączenie buprenorfiny z naloksonem przez 2 tygodnie w ramach detoksyfikacji) **w odniesieniu do odsetka uczestników biorących udział w dodatkowym leczeniu uzależnienia w 12. miesiącu obserwacji** [41].

Stosowanie substancji uzależniających

W ramach badania [41]-[49] oceniano odsetek zgłoszeń przez uczestników stosowania opioidów, alkoholu, marihuany, kokainy lub dożylnego przyjmowania narkotyków w ciągu ostatniego tygodnia oraz miesiąca [41].

Tabela 97. Odsetek zgłoszeń przez uczestników stosowania opioidów, alkoholu, marihuany, kokainy lub dożylnego przyjmowania narkotyków w ciągu ostatniego tygodnia oraz miesiąca w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem przez 12 tygodni w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem przez 2 tygodnie w ramach detoksyfikacji w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [41].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana Buprenorfina/nalokson (leczenie) N=74 (liczba zdarzeń) [% [95% CI]]	Grupa kontrolna Buprenorfina/nalokson (detoksyfikacja) N=78 (liczba zdarzeń) [% [95% CI]]	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Stosowanie opioidów	4. tydzień	26 [14; 38]	63 [49; 77]	-	-	-
	8. tydzień	19 [8; 30]	52 [37; 67]	-	-	-
	12. tydzień	38 [24; 52]	55 [40; 70]	-	<0,001 [^]	-
	6. miesiąc	72 [59; 85]	63 [49; 77]	-	-	-
	9. miesiąc	53 [38; 68]	70 [56; 84]	-	-	-
	12. miesiąc [#]	53 [39; 67]	72 [58; 86]	-	0,37 [^]	-
Stosowanie alkoholu	4. tydzień	28 [16; 40]	46 [31; 61]	-	-	-
	8. tydzień	29 [16; 42]	36 [21; 51]	-	-	-
	12. tydzień	22 [10; 34]	24 [11; 37]	-	0,42 [^]	-
	6. miesiąc	37 [23; 51]	46 [31; 61]	-	-	-

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana Buprenorfina/nalokson (leczenie) N=74 (liczba zdarzeń) [% [95% CI]]	Grupa kontrolna Buprenorfina/nalokson (detoksyfikacja) N=78 (liczba zdarzeń) [% [95% CI]]	RR [95% CI] [^]	Wartość p [*]	NNT [95% CI] [*]
	miesiąc					
	9. miesiąc	36 [22; 50]	43 [28; 58]	-	-	-
	12. miesiąc	43 [29; 57]	47 [32; 62]	-	0,44 [^]	-
Stosowanie marihuany	4. tydzień	9 [1; 17]	24 [11; 37]	-	-	-
	8. tydzień	6 [0; 13]	19 [7; 31]	-	-	-
	12. tydzień	16 [6; 26]	26 [12; 40]	-	0,001^{^^}	-
	6. miesiąc	24 [11; 37]	30 [16; 44]	-	-	-
	9. miesiąc	22 [10; 34]	27 [14; 40]	-	-	-
	12. miesiąc	22 [10; 34]	23 [10; 36]	-	0,53 ^{^^}	-
Stosowanie kokainy	4. tydzień	2 [0; 6]	15 [4; 26]	-	-	-
	8. tydzień	2 [0; 6]	14 [3; 25]	-	-	-
	12. tydzień	2 [0; 6]	12 [2; 22]	-	0,001^{^^}	-
	6. miesiąc	11 [2; 20]	20 [8; 32]	-	-	-
	9. miesiąc	7 [0; 15]	30 [16; 44]	-	-	-
	12. miesiąc	18 [7; 29]	30 [16; 44]	-	0,006^{^^}	-
Dożylne stosowanie narkotyków	4. tydzień	21 [10; 32]	37 [23; 51]	-	-	-
	8. tydzień	13 [4; 22]	26 [12; 40]	-	-	-
	12. tydzień	16 [6; 26]	33 [18; 48]	-	0,01^{^^}	-
	6. miesiąc	37 [23; 51]	26 [13; 39]	-	-	-
	9. miesiąc	20 [8; 32]	35 [21; 49]	-	-	-
	12. miesiąc	18 [7; 29]	28 [14; 42]	-	0,23 [^]	-

* brak możliwości obliczenia parametru RR i wartości p przez autorów analizy. [^] wartość p podana w publikacji [41], obliczenia przeprowadzono z zastosowaniem metody uogólnionego równania estymacji (GEE), ^{^^} wartość p podana w publikacji [41], obliczenia przeprowadzono z zastosowaniem analizy Mantel-Haenszel'a uwzględniającej ośrodek leczenia. # istotna statystycznie interakcja (p=0,03) między grupami i czasem trwania obserwacji w 12. miesiącu.

W grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem przez 12 tygodni **odnotowano istotnie statystycznie mniejszy (p<0,05) odsetek zgłoszeń przyjmowania narkotyków przez uczestników, w porównaniu do grupy kontrolnej** otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem przez 2 tygodnie w ramach detoksyfikacji, w odniesieniu do przyjmowania: opioidów i marihuany w 12. tygodniu trwania badania, kokainy w 12. tygodniu i w 12. miesiącu trwania badania, dożylnego stosowania narkotyków w 12. tygodniu trwania badania [41].

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic (p>0,05) między porównywanymi grupami

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



(grupą badaną leczoną połączeniem buprenorfiny z naloksonem przez 12 tygodni oraz grupą kontrolną otrzymującą połączenie buprenorfiny z naloksonem przez 2 tygodnie w ramach detoksyfikacji) **w odniesieniu do odsetka zgłoszeń przyjmowania substancji uzależniających przez uczestników** w odniesieniu do: opioidów i marihuany w 12. miesiącu trwania badania, alkoholu w 12. tygodniu i w 12. miesiącu trwania badania, dożylnego stosowania narkotyków w 12. miesiącu trwania badania [41].

Stosowanie dodatkowego leczenia

W badaniu [41]-[49] oszacowano liczbę i odsetek uczestników stosujących dodatkowe leczenie [41].

Tabela 98. Liczba i odsetek uczestników, którzy zgłosili stosowanie dodatkowego leczenia w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem przez 12 tygodni w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem przez 2 tygodnie w ramach detoksyfikacji, w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [41].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana Buprenorfina/nalokson (leczenie) N=74 [n (% [95% CI])]	Grupa kontrolna Buprenorfina/nalokson (detoksyfikacja) N=78 [n (% [95% CI])]	RR [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
Stosowanie dodatkowego leczenia	6. miesiąc	33* (45 [30; 60])	29* (37 [23; 51])	1,20 [0,82;1,77]	>0,05*	-
	9. miesiąc	33* (44 [29; 59])	24* (31 [17; 45])	1,45 [0,96; 2,21]	>0,05*	-
	12. miesiąc	39* (53 [39; 67])	31* (40 [25; 55])	1,33 [0,94;1,89]	>0,05* 0,10^	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ wartość p podana w publikacji [41], obliczenia przeprowadzono z zastosowaniem analizy regresji logistycznej.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) między porównywanymi grupami

(grupą badaną leczoną połączeniem buprenorfiny z naloksonem przez 12 tygodni oraz grupą kontrolną otrzymującą połączenie buprenorfiny z naloksonem przez 2 tygodnie w ramach detoksyfikacji) **w odniesieniu do odsetka uczestników stosujących dodatkowe leczenie** w 6., 9. i 12. miesiącu obserwacji.

Dodatkowe analizy przeprowadzone w ramach badania [41]-[49]

Ocena czynników predysponujących do przerywania leczenia przed czasem

Celem publikacji [42] była próba identyfikacji czynników wpływających na przerywanie leczenia uzależnienia od opioidów w grupie osób w wieku 15-21 lat. W grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem przez 12 tygodni istotnie statystycznie większe prawdopodobieństwo przerywania leczenia przed czasem stwierdzono u uczestników stosujących środki halucynogenne w ciągu ostatnich 30 dni przed włączeniem do badania ($p=0,019$), każda dodatkowa substancja uzależniająca również istotnie statystycznie zwiększała prawdopodobieństwo przerywania leczenia

przed czasem ($p=0,049$). Natomiast istotnie statystycznie mniejsze prawdopodobieństwo przerwania leczenia przed czasem stwierdzono u uczestników uzależnionych od opioidów (ale nie od heroiny) w porównaniu do uczestników stosujących heroinę i/lub inne narkotyki ($p=0,045$) oraz w porównaniu do uczestników stosujących leki: nasenne, przeciwbólowe, na zmniejszenie objawów odstawienia lub objawów zaburzeń psychicznych lub leki stosowane z innych przyczyn ($p=0,002$). W grupie kontrolnej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem przez 2 tygodnie w ramach detoksyfikacji nie stwierdzono istotnych statystycznie ($p>0,05$) związków między wyjściową charakterystyką populacji, a ryzykiem przerwania leczenia przed czasem [42].

W grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem przez 12 tygodni istotnie statystycznie większe prawdopodobieństwo przerwania leczenia przed czasem w ciągu pierwszych 1-2 tygodni trwania badania stwierdzono u uczestników, u których wyniki testu toksykologicznego moczu na obecność opioidów były pozytywne ($p=0,005$), natomiast istotnie statystycznie mniejsze prawdopodobieństwo przerwania leczenia przed czasem stwierdzono u uczestników, którzy brali udział w przynajmniej jednej indywidualnej lub grupowej sesji poradnictwa z zakresu leczenia uzależnienia ($p=0,013$) oraz którzy stosowali się do zaleceń leczenia przez co najmniej 5 dni w tygodniu ($p=0,001$). W grupie kontrolnej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem przez 2 tygodnie w ramach detoksyfikacji istotnie statystycznie mniejsze prawdopodobieństwo przerwania leczenia przed czasem w ciągu pierwszych 1-2 tygodni trwania badania stwierdzono u uczestników, którzy stosowali dodatkowo leki nasenne [42].

Czynnikami wyodrębnionymi z charakterystyki uczestników badania niezależnie związanymi z ryzykiem przerwania leczenia przed czasem w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem przez 12 tygodni, które istotnie statystycznie zwiększały prawdopodobieństwo przerwania leczenia przed czasem, było stosowanie środków halucynogennych w ciągu ostatnich 30 dni przed włączeniem do badania ($p=0,023$) oraz uzależnienie od opioidów innych niż heroina ($p=0,013$) natomiast czynnikami, które istotnie statystycznie zmniejszały prawdopodobieństwo przerwania leczenia przed czasem było stosowanie dodatkowych leków w okresie 1 miesiąca przed włączeniem do badania ($p=0,002$) [42].

Czynnikami wyodrębnionymi z charakterystyki uczestników biorących udział w pierwszych 1-2 tygodniach trwania badania, niezależnie związanymi z ryzykiem przerwania leczenia przed czasem w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem przez 12 tygodni, które istotnie statystycznie zwiększały prawdopodobieństwo przerwania leczenia przed czasem, były pozytywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów ($p=0,019$) natomiast czynnikami, które istotnie statystycznie zmniejszały prawdopodobieństwo przerwania leczenia przed czasem było stosowanie się do zaleceń leczenia przez co najmniej 5 dni w tygodniu ($p=0,04$) [42].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



W grupie kontrolnej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem przez 2 tygodnie w ramach detoksyfikacji nie stwierdzono istotnych statystycznie ($p > 0,05$) niezależnych czynników, które wskazywałyby na ryzyko przerwania leczenia przed czasem [42].

Ocena wpływu leczenia na częstość występowania ryzykownych zachowań

W publikacji [43] oszacowano wpływ leczenia uzależnienia od opioidów oraz płci na częstość występowania ryzykownych zachowań seksualnych oraz związanych ze stosowaniem narkotyków, a grożących zakażeniem wirusem HIV. Wyniki analizy wskazują, że obie płci nie różnią się istotnie statystycznie ($p > 0,05$) w odniesieniu do: stosowania opioidów w 0., 4., 8., 12. tygodniu leczenia, dożylnego stosowania narkotyków w 0., 4., 8., 12. tygodniu leczenia, ryzyka związanego z dożylnym przyjmowaniem narkotyków (dotyczyło uczestników stosujących dożylnie narkotyki, a ryzyko wiązało się z np. stosowaniem używanych igieł lub strzykawek, podziałem narkotyków w roztworze) w 4., 8., 12. tygodniu leczenia, aktywności seksualnej w 0., 4., 8., 12. tygodniu leczenia, posiadania wielu partnerów seksualnych (dotyczyło uczestników aktywnych seksualnie) w 0. i 12. tygodniu leczenia, niestosowania prezerwatywy (dotyczyło uczestników aktywnych seksualnie) w 0., 4., 8., 12. tygodniu leczenia. Natomiast, istotne statystycznie różnice między płciami wykazano w zakresie: ryzyka związanego z dożylnym przyjmowaniem narkotyków w 0. tygodniu leczenia ($p < 0,001$; większe ryzyko w przypadku dziewcząt/kobiet), posiadania wielu partnerów seksualnych w 4. i 8. tygodniu leczenia (odpowiednio: $p = 0,01$ i $p = 0,05$; mniejsze ryzyko w przypadku dziewcząt/kobiet).

Wyniki analizy [43] wskazują, że w trakcie badania częstość występowania ryzykownych zachowań seksualnych oraz związanych z dożylnym stosowaniem narkotyków istotnie statystycznie się zmniejszyła ($p < 0,05$), zwłaszcza w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem przez 12 tygodni oraz w grupie dziewcząt/kobiet.

Ocena czynników wpływających na abstynencję

W ramach publikacji [44] oszacowano jakie czynniki mają wpływ na pozostawanie w abstynencji od opioidów. Czynniki wpływającymi na skuteczność leczenia okazało się dożylnie stosowanie narkotyków w ciągu ostatnich 30 dni przed włączeniem do badania oraz problemy zdrowotne lub psychiczne, zmniejszyły one istotnie statystycznie ($p < 0,05$) prawdopodobieństwo wystąpienia pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów w ciągu 12 tygodni leczenia. Abstynencja od opioidów w 1-2 tygodniach leczenia oraz stosowanie dodatkowego leczenia również istotnie statystycznie ($p < 0,05$) zmniejszyły prawdopodobieństwo wystąpienia pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów w ciągu 12 tygodni leczenia. Natomiast, nieukończenie 12 tygodni leczenia zmniejszyło istotnie statystycznie ($p < 0,05$) prawdopodobieństwo wystąpienia pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Ocena czynników wpływających na wysokość optymalnej dawki leku

Celem publikacji [45] było określenie optymalnej dawki buprenorfiny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem w leczeniu uzależnienia od opioidów u osób w wieku 15-21 lat z uwzględnieniem charakterystyki wyjściowej uczestników badania. Wyniki analizy objęły 69 uczestników spośród 152 osób i wykazały, że wysokość dawki buprenorfiny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem zależy od: liczby dni, w czasie których stosowano marihuanę ($p=0,01$), nasilenia bólu oraz objawów odstawienia ($p=0,001$).

Ocena wpływu nagrody na skuteczność kliniczną leczenia

W publikacji [46] oszacowano wpływ wielkości nagrody na odsetek brakujących danych oraz odsetek osób stosujących narkotyki. Uczestnicy otrzymywali wynagrodzenie pieniężne za dostarczenie próbki moczu oraz zgłaszanie informacji dotyczących stosowania narkotyków (5\$) oraz dodatkowe wynagrodzenie w 4., 8. i 12 tygodniu trwania badania (75\$). Analiza wykazała, że wynagrodzenie: zmniejsza liczbę brakujących danych oraz silniej w grupie kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem przez 2 tygodnie w ramach detoksyfikacji w porównaniu do grupy badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem przez 12 tygodni. Ponadto, zanotowano istotną statystycznie ($p<0,05$) różnicę w 4., 8. i 12. tygodniu leczenia, gdy uczestnicy otrzymywali dodatkowe wynagrodzenie, w porównaniu do pozostałych tygodni.

W publikacji [47] wykazano zgodność informacji pochodzących od uczestników badania w zakresie stosowania substancji uzależniających w trakcie trwania badania i wyników testów toksykologicznych moczu na obecność zakazanych substancji: opioidów, kokainy, amfetaminy, marihuany, benzodiazepin. Jedynie w przypadku stosowania kokainy i opioidów stwierdzono tendencję uczestników badania do nie przyznawania się do ich przyjmowania w grupie leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson przez 12 tygodni.

W ramach publikacji [48] wykazano, że aktualne stosowanie marihuany, jak i stosowanie jej w przeszłości, nie wpływało istotnie statystycznie ($p>0,05$) na przyjmowanie opioidów lub kokainy w trakcie trwania badania. Nie wykazano również istotnej statystycznie ($p>0,05$) zależności między wiekiem rozpoczęcia stosowania marihuany i stosowaniem opioidów.

Bell et al. 2007 [50], Bell et al. 2008 [51]

Ukończenie udziału w badaniu

W ramach badania [50]-[51] oceniano liczbę i odsetek uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu i zostali skontrolowani w 3. miesiącu trwania badania [50].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 99. Liczba i odsetek uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem pod nadzorem w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem bez nadzoru w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [50].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Buprenorfina/nalokson (nadzór) N=61 [n (%)]	Grupa kontrolna Buprenorfina/nalokson (brak nadzoru) N=58 [n (%)]	RB [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
Ukończenie udziału w badaniu	49 (80)	43 (74)	1,08 [0,89; 1,34]	>0,05	-

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) między porównywanymi grupami (grupą badaną leczoną połączeniem buprenorfiny z naloksonem pod nadzorem oraz grupą kontrolną otrzymującą połączenie buprenorfiny z naloksonem bez nadzoru) w odniesieniu do odsetka uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu.

W sumie udział w badaniu ukończyło 77% uczestników [50].

Kontynuacja leczenia (retencja)

W ramach badania [50]-[51] oceniano liczbę i odsetek uczestników, którzy kontynuowali leczenie (retencja) przez 3 miesiące [50].

Tabela 100. Liczba i odsetek uczestników, którzy kontynuowali leczenie w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem pod nadzorem w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [50].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Buprenorfina/nalokson (nadzór) N=61 [n (%)]	Grupa kontrolna Buprenorfina/nalokson (brak nadzoru) N=58 [n (%)]	RB [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
Kontynuacja leczenia	37 (61)	33 (57)	1,07 [0,79; 1,45]	>0,05* 0,84^	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ wartość p podana w publikacji [50], obliczenia przeprowadzono za pomocą testu logarytmicznego rang.

Porównywalny odsetek ($p > 0,05$) uczestników kontynuował leczenie w ciągu 3 miesięcy w obu ocenianych grupach (w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem pod nadzorem oraz w grupie kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem bez nadzoru). Kontynuacja terapii nie zależała od ośrodka leczenia [50].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Czas trwania udziału w badaniu

W badaniu [50]-[51] oceniano również czas trwania udziału w badaniu [50].

Tabela 101. Średni czas trwania udziału w badaniu w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem pod nadzorem w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem bez nadzoru w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [50].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Buprenorfina/nalokson (nadzór) N=61 [średnia [95% CI]]	Grupa kontrolna Buprenorfina/nalokson (brak nadzoru) N=58 [średnia [95% CI]]	MD [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
Czas trwania udziału w badaniu [dni]	68,00 [59,6; 76,4]	70,10 [62,4; 77,9]	-	>0,05 [^]	-

* brak możliwości obliczenia parametru MD i wartości p przez autorów niniejszego opracowania z powodu braku wartości SD/SE. [^] wartość p podana w publikacji [50].

Czas trwania leczenia w obu ocenianych grupach (w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem pod nadzorem oraz w grupie kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem bez nadzoru) **był podobny (p>0,05)** [50].

Stosowanie heroiny

W ramach badania [50]-[51] oceniano średnią redukcję liczby dni, w czasie których uczestnicy stosowali heroinę w trakcie 3 miesięcy udziału badaniu [50].

Tabela 102. Średnia redukcja liczby dni stosowania heroiny w trakcie badania w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem pod nadzorem w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem bez nadzoru w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [50].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Buprenorfina/nalokson (nadzór) N=61 [średnia [95% CI]]	Grupa kontrolna Buprenorfina/nalokson (brak nadzoru) N=58 [średnia [95% CI]]	MD [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
Redukcja stosowania heroiny w trakcie badania [dni]	22,00 [24,3; 19,7]	18,50 [21,8; 15,3]	-	0,13 [^]	-

* brak możliwości obliczenia parametru MD i wartości p przez autorów niniejszego opracowania z powodu braku wartości SD/SE. [^] wartość p podana w publikacji [50], obliczenia przeprowadzono za pomocą testu Mann-Whitney'a.

Średnia redukcja liczby dni, w czasie których uczestnicy stosowali heroinę w trakcie 3 miesięcy udziału badaniu, była porównywalna (p=0,13) w obu analizowanych grupach (w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem pod nadzorem oraz w grupie kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem bez nadzoru) [50].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



W badaniu [50]-[51] oszacowano również liczbę i odsetek uczestników, którzy nie stosowali heroiny w ciągu 1 miesiąca przed końcową wizytą kontrolną [50].

Tabela 103. Liczba i odsetek uczestników, którzy nie stosowali heroiny w ciągu 1 miesiąca przed końcową wizytą kontrolną w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem pod nadzorem w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem bez nadzoru w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [50].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Buprenorfina/nalokson (nadzór) N=49 [n (%)]	Grupa kontrolna Buprenorfina/nalokson (brak nadzoru) N=43 [n (%)]	RB [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
Nie stosowanie heroiny w ciągu 1 miesiąca przed końcem badania	22 (45)	26 (61)	0,74 [0,50; 1,10]	>0,05 0,14 [^]	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. [^] wartość p podana w publikacji [50], obliczenia przeprowadzono za pomocą testu Chi².

Porównywalny odsetek ($p > 0,05$) uczestników nie stosował heroiny w ciągu 1 miesiąca przed końcem badania w obu ocenianych grupach (w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem pod nadzorem oraz w grupie kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem bez nadzoru).

Abstynencja od heroiny

W badaniu [50]-[51] oszacowano liczbę i odsetek uczestników pozostających w abstynencji od heroiny [50]. Wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność heroiny przeprowadzonych między 9-13 tygodniem trwania badania (z uwzględnieniem uczestników kontynuujących udział w badaniu) wykazały, że u 81% (29/36) uczestników zgłaszających, że nie stosowali heroiny wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów były negatywne. Uznanie brakującej próbki za pozytywny wynik testu toksykologicznego moczu spowodował, że 61% (22/36) uczestników pozostawało w abstynencji: 60% uczestników w grupie badanej (nadzorowanej) i 62% uczestników w grupie kontrolnej (nienadzorowanej) [50].

Tabela 104. Liczba i odsetek uczestników, którzy pozostawali w abstynencji od heroiny w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem pod nadzorem w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem bez nadzoru w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [50].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Buprenorfina/nalokson (nadzór) [^] [%]	Grupa kontrolna Buprenorfina/nalokson (brak nadzoru) [^] [%]	RB [95% CI]*	Wartość p [^]	NNT/NNH [95% CI]
Abstynencja od heroiny	60	62	0,97	-	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. [^] brak danych dotyczących liczebności uczestników w poszczególnych grupach, który nie pozwolił wykonać obliczeń w programie StatsDirect i określić wartości p.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Podobny odsetek uczestników pozostawał w abstinencji od heroiny w obu ocenianych grupach (w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem pod nadzorem oraz w grupie kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem bez nadzoru).

Stosowanie narkotyków innych od opioidowych

W ramach badania [50]-[51] oceniano liczbę i odsetek uczestników stosujących inne narkotyki niż opioidy [50]. Przy naborze do badania 19,5% (23/118) uczestników zgłosiło stosowanie w ciągu ostatniego miesiąca benzodiazepin (rzadziej niż codziennie). W 3. miesiącu trwania badania 14% (13/92) zgłosiło stosowanie benzodiazepin w ciągu ostatniego miesiąca. Stosowanie stymulantów zgłosiło przy naborze do badania 21% (25/117) uczestników i tyle samo 21% (19/89) w 3. miesiącu trwania badania. Najpowszechniej stosowano marihuanę, 64% (75/117) uczestników przy naborze do badania i 58% (52/90) w 3. miesiącu trwania badania. Nie stwierdzono istotnych statystycznie ($p>0,05$) zmian w odniesieniu do stosowania narkotyków, ani różnic między grupami (grupa badana nadzorowana vs grupa kontrolna nienadzorowana) [50].

Stan psychiczny

W badaniu [50]-[51] oceniano zmiany w stanie psychicznym uczestników [50]. Przy naborze do badania u wielu osób odnotowano depresję, niepokój i stres w oparciu o skalę DASS21 (ang. *Depression, Anxiety and Stress Scales-21*). W przypadku depresji średni wynik wyniósł $16,0 \pm 12,1$ (SD) wskazując na umiarkowane nasilenie depresji, w 3. miesiącu trwania badania średni wynik wyniósł $11,0 \pm 10,5$ (SD) wskazując tym razem na łagodne nasilenie depresji, poprawa okazała się istotna statystycznie ($p<0,0001$) względem oceny wstępnej (ogółem dla wszystkich uczestników). Istotną statystycznie poprawę ($p=0,001$) względem oceny wstępnej (ogółem dla wszystkich uczestników) zanotowano również w przypadku redukcji nasilenia stresu oraz niepokoju, chociaż w przypadku niepokoju poprawa nie była istotna statystycznie ($p=0,23$). Dodatkowe analizy nie wykazały istotnych statystycznie różnic ($p>0,05$) w zakresie poprawy między analizowanymi grupami (grupa badana nadzorowana vs grupa kontrolna nienadzorowana): depresja ($p=0,98$), niepokój ($p=0,72$), stres ($p=0,64$) [50].

Jakość życia

W badaniu [50]-[51] oszacowano również zmiany w jakości życia uczestników [50]. Istotną statystycznie poprawę w jakości życia (ogółem dla wszystkich uczestników) między oceną przy naborze do badania i po upływie 3 miesięcy leczenia odnotowano w zakresie: stanu fizycznego ($p<0,001$), stanu psychicznego ($p<0,001$) oraz funkcjonowania środowiskowego ($p<0,001$). Istotnych statystycznie zmian nie stwierdzono w przypadkach kontaktów społecznych ($p>0,05$). Analiza ITT nie wykazała istotnych statystycznie zmian ($p>0,05$) w ocenie jakości życia między porównywanymi grupami (grupa badana nadzorowana vs grupa kontrolna nienadzorowana) [50].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Stosowana w leczeniu dawka buprenorfiny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem

W badaniu [50]-[51] oszacowano średnią wielkość dobowej dawki buprenorfiny podawanej w połączeniu buprenorfiny z naloksonem stosowanej przez uczestników w obu porównywanych grupach [50].

Tabela 105. Średnia dobową dawkę buprenorfiny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem stosowaną przez uczestników badania w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem pod nadzorem w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem bez nadzoru w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [50].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Buprenorfina/nalokson (nadzór) N=49 [średnia]^	Grupa kontrolna Buprenorfina/nalokson (brak nadzoru) N=43 [średnia]^	MD [95% CI]*	Wartość p^	NNT/NNH [95% CI]
Dawka leku stosowana w trakcie badania [mg/dobę]	11	12	-1,00	-	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ brak danych dotyczących wartości SD/SE w poszczególnych grupach nie pozwolił wykonać obliczeń w programie StatsDirect i określić wartości p.

Uczestnicy z obu ocenianych grupach (grupy badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem pod nadzorem oraz grupy kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem bez nadzoru) stosowali podobną średnią dobową dawkę buprenorfiny w trakcie trwania badania.

Dodatkowe analizy przeprowadzone w ramach badania [50]-[51]

W ramach badania [50]-[51] po upływie 3 miesięcy leczenia 37 uczestników z grupy badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem pod nadzorem, którzy pozostali w badaniu, podzielono na 2 grupy: grupę I leczoną pod nadzorem (N=15) i grupę II leczoną bez nadzoru (N=22), podobnie 33 uczestników z grupy kontrolnej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem bez nadzoru, którzy pozostali w badaniu, podzielono na 2 grupy: grupę III leczoną pod nadzorem (N=10) i grupę IV leczoną bez nadzoru (N=23). Po upływie kolejnych 3 miesięcy oceniono liczbę i odsetek uczestników kontynuujących leczenie: 33,3% (5/15) w grupie I, 72,7% (16/22) w grupie II, 20,0% (2/10) w grupie III, 47,8% (11/23) w grupie IV [51].

Klinicznie stabilnych uczestników badania (N=45) leczono bez nadzoru, natomiast niestabilnych uczestników (N=25) leczono pod nadzorem. Niestabilni uczestnicy istotnie statystycznie częściej ($p < 0,05$) przerywali leczenie. Po upływie 6 miesięcy 34% (N=22) uczestników z grupy badanej leczonej pod nadzorem oraz 22% (N=13) uczestników z grupy kontrolnej leczonej bez nadzoru kontynuowało leczenie ($p = 0,15$) [51].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Gunderson et al. 2010 [58]

Indukcja i stabilizacja leczenia za pomocą połączenia buprenorfiny z naloksonem

W ramach badania [58] oceniano liczbę i odsetek uczestników, którzy przeszli pomyślną indukcję leczenia w ciągu pierwszego tygodnia, zdefiniowaną jako kontynuacja leczenia i brak objawów odstawienia, którzy osiągnęli stabilizację w 4. tygodniu leczenia zdefiniowaną jako kontynuacja leczenia bez stosowania opioidów w ciągu ostatnich 2 tygodni lub u których wystąpiły przedłużające się objawy odstawienia, czyli trwające dłużej niż 2 dni od rozpoczęcia leczenia, w ośrodku podstawowej opieki zdrowotnej pod kontrolą lub w domu bez nadzoru.

Tabela 106. Liczba i odsetek uczestników, którzy przeszli pomyślną indukcję leczenia, stabilizację leczenia lub doświadczyli przedłużających się objawów odstawienia w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ośrodku podstawowej opieki zdrowotnej pod nadzorem w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem w domu bez nadzoru w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [58].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Buprenorfina/nalokson (nadzór) N=10 [n (%)]	Grupa kontrolna Buprenorfina/nalokson (brak nadzoru) N=10 [n (%)]	RB/RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
Pomyślna indukcja leczenia w 1. tygodniu	6 (60)	6 (60)	1,00 [0,47; 2,14]	>0,05	-
Stabilizacja leczenia w 4. tygodniu leczenia	3 (30)	3 (30)	1,00 [0,28; 3,60]	>0,05	-
Przedłużające się objawy odstawienia	4 (40)	4 (40)	RR=1,00 [0,35; 2,90]	>0,05	-

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Brak istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) między porównywanymi grupami (grupą badaną leczoną połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ośrodku podstawowej opieki zdrowotnej pod nadzorem vs grupą kontrolną leczoną połączeniem buprenorfiny z naloksonem w domu bez nadzoru) stwierdzono w zakresie odsetka uczestników: którzy przeszli pomyślną indukcję w 1. tygodniu leczenia, którzy osiągnęli stabilizację w 4. tygodniu leczenia, u których wystąpiły przedłużające się objawy odstawienia.

Ponadto, u jednego uczestnika z grupy kontrolnej stosującego połączenie buprenorfiny z naloksonem bez nadzoru wystąpiły objawy przyspieszonego odstawienia, ale jego stan ustabilizował się w ciągu 1. tygodnia leczenia [58].

Stosowane w badaniu dawki buprenorfiny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem

W badaniu [58] oszacowano wielkość dawki buprenorfiny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem przyjmowanej w ośrodku podstawowej opieki zdrowotnej pod kontrolą lub w domu bez nadzoru.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 107. Średnia dobową dawkę buprenorfiny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem przyjętą w dniu indukcji leczenia oraz w kolejnych tygodniach terapii w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ośrodku podstawowej opieki zdrowotnej pod nadzorem w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem w domu bez nadzoru w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [58].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana Buprenorfina/ nalokson (nadzór) N=10 [średnia ± SD]	Grupa kontrolna Buprenorfina/ nalokson (brak nadzoru) N=10 [średnia ± SD]	MD [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
Dobowa dawka buprenorfiny/naloksonu przyjmowana przez uczestników badania [mg]	1. dzień indukcji	10,00±5,00	14,00±5,00	-4,00 [-8,38; 0,38]	>0,05* 0,08^	-
	2. tydzień	13,00±5,00	14,00±6,00	-1,00 [-5,84; 3,84]	>0,05* >0,05^	-
	3. tydzień	9,00±10,00	16,00±5,00	-7,00 [-13,93; -0,07]	<0,05* >0,05^	-
	4. tydzień	11,00±6,00	14,00±5,00	-3,00 [-7,84; 1,84]	>0,05* >0,05^	-
	8. tydzień	10,00±7,00	13,00±7,00	-3,00 [-9,14; 3,14]	>0,05* >0,05^	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ wartości p podane w publikacji [44], obliczenia przeprowadzono za pomocą testu t.

W obu ocenianych grupach (w grupie leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ośrodku podstawowej opieki zdrowotnej pod nadzorem oraz w grupie leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w domu bez nadzoru) **uczestnicy stosowali porównywalne ($p > 0,05$) pod względem wielkości dobowe dawki buprenorfiny w połączeniu z naloksonem w 1. dniu indukcji, w 2., 4. i 8. tygodniu.**

W 3. tygodniu dobową dawkę buprenorfiny w połączeniu z naloksonem była istotnie statystycznie ($p < 0,05$) niższa w grupie leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ośrodku podstawowej opieki zdrowotnej pod nadzorem w porównaniu do grupy leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w domu bez nadzoru.

Kontakt telefoniczny uczestników badania z badaczami

W ramach badania [58] oceniano również częstość oraz czas trwania kontaktów telefonicznych uczestników otrzymujących połączenie buprenorfiny z naloksonem w ośrodku podstawowej opieki zdrowotnej pod kontrolą lub w domu z badaczami w czasie trwania badania.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 108. Średnia liczba kontaktów telefonicznych uczestników badania z badaczami w kolejnych tygodniach terapii w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ośrodku podstawowej opieki zdrowotnej pod nadzorem w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem w domu bez nadzoru w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [58].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana Buprenorfina/ nalokson (nadzór) N=10 [średnia ± SD]	Grupa kontrolna Buprenorfina/ nalokson (brak nadzoru) N=10 [średnia ± SD]	MD [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
Liczba kontaktów telefonicznych uczestników badania z badaczami [n]	1. tydzień	4,10±1,90	6,40±5,60	-2,30 [-5,97; 1,37]	>0,05* >0,05^	-
	2. tydzień	0,70±1,30	0,80±1,00	-0,10 [-1,12; 0,92]	>0,05* >0,05^	-
	3. tydzień	0,20±0,40	0,10±0,30	0,10 [-0,21; 0,41]	>0,05* >0,05^	-
	4. tydzień	0,10±0,30	0,00±0,00	-	>0,05^	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ wartości p podane w publikacji [58], obliczenia przeprowadzono za pomocą testu t.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic ($p>0,05$) między porównywanymi grupami (grupą leczoną połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ośrodku podstawowej opieki zdrowotnej pod nadzorem vs grupą leczoną połączeniem buprenorfiny z naloksonem w domu bez nadzoru) w zakresie częstości kontaktów telefonicznych uczestników z badaczami.

Tabela 109. Średni czas trwania kontaktów telefonicznych uczestników badania z badaczami w kolejnych tygodniach terapii w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ośrodku podstawowej opieki zdrowotnej pod nadzorem w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem w domu bez nadzoru w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [58].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana Buprenorfina/ nalokson (nadzór) N=10 [średnia ± SD]	Grupa kontrolna Buprenorfina/ nalokson (brak nadzoru) N=10 [średnia ± SD]	MD [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
Czas trwania kontaktów telefonicznych uczestników z badaczami [minuty]	1. tydzień	3,40±0,90	4,30±1,60	-0,90 [-2,04; 0,24]	>0,05* >0,05^	-
	2. tydzień	2,50±1,50	2,50±1,30	0,00 [-1,23; 1,23]	>0,05* >0,05^	-
	3. tydzień	2,50±0,70	3,00±b.d.	-	>0,05^	-
	4. tydzień	1,00±b.d.	b.d.	-	>0,05^	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ wartości p podane w publikacji [58], obliczenia przeprowadzono za pomocą testu t.

W obu ocenianych grupach (w grupie leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ośrodku podstawowej opieki zdrowotnej pod nadzorem oraz w grupie leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w domu bez nadzoru) nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic ($p>0,05$) w zakresie czasu trwania kontaktów telefonicznych uczestników z badaczami.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Kontynuacja leczenia

W ramach badania [58] 50% (10/20) uczestników kontynuowało leczenie przez 4 tygodnie i rozpoczęło leczenie podtrzymujące. Spośród tych 10 uczestników, 4 osoby uczestniczyły w cotygodniowych, dodatkowych sesjach terapii psychospołecznej, 3 osoby nadal stosowało w trakcie badania opioidy, co sami zgłosili i co potwierdziły pozytywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów, 7 osób ukończyło udział w trwającym 12 tygodnie badaniu.

Amass et al. 2000 [55], Kamien et al. 1998 [56], NCT00000326 [57]

Wpływ indukcji leczenia na objawy odstawienia

Ze względu na wystąpienia objawów odstawienia w fazie indukcji leczenia w ramach badania [55]-[57] oceniono wpływ leczenia połączenia buprenorfiny z naloksonem na występowanie objawów odstawienia w fazie indukcji w porównaniu do buprenorfiny, z uwzględnieniem uczestników, którzy przeszli do badania z programu leczenia podtrzymującego w ramach terapii uzależnienia od opioidów za pomocą metadonu. W grupie badanej, w której indukcję leczenia prowadzono za pomocą połączenia buprenorfiny z naloksonem 21% (6/29) uczestników wcześniej leczono metadonem, a w grupie kontrolnej, w której indukcję leczenia prowadzono za pomocą buprenorfiny 17% (3/18) uczestników wcześniej leczono metadonem [55].

Tabela 110. Liczba i odsetek uczestników, u których wystąpiły objawy odstawienia w zależności od leku podanego w fazie indukcji leczenia oraz wcześniejszego leczenia metadonem w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej buprenorfinę w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [55].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Buprenorfina/nalokson [n/N (%)]	Grupa kontrolna Buprenorfina [n/N (%)]	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
Wystąpienie objawów odstawienia (ogółem)	7/29 (24)	2/18 (11)	2,17 [0,60; 8,70]	>0,05	-
Wystąpienie objawów odstawienia u uczestników, którzy przeszli do badania z programu leczenia metadonem	4/7 (57)	0/2 (0)*	Peto OR =7,82 [0,40; 154,28]	>0,05	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. W przypadku nie wystąpienia określonego punktu końcowego w jednej z grup, wyniki obliczono za pomocą Peto OR.

Brak istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w odsetku uczestników zgłaszających objawy odstawienia w fazie indukcji stosujących połączenie buprenorfiny z naloksonem w porównaniu do odsetka uczestników zgłaszających objawy odstawienia w fazie indukcji stosujących buprenorfinę. Istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema analizowanymi grupami ($p > 0,05$) nie stwierdzono również w przypadku uczestników, którzy byli wcześniej leczeni metadonem.

Kontynuacja leczenia

W badaniu [55]-[57] oceniano liczbę i odsetek uczestników, którzy kontynuowali leczenie. W sumie 55% (26/47) uczestników kontynuowało leczenie po zakończeniu fazy indukcji, 54% (14/26) z nich ukończyło udział w badaniu, a 46% (12/26) z nich przerwało leczenie (brak danych dotyczących liczebności poszczególnych grup: I, II, III). Spośród 14 uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu, 12 osób wzięło udział w kolejnym badaniu dotyczącym skuteczności klinicznej leczenia uzależnienia od opioidów połączeniem buprenorfiny z naloksonem i metadonem, a 2 osoby przeszły detoksyfikację za pomocą połączenia buprenorfiny z naloksonem [55], [56].

Nie ukończenie udziału w badaniu

W ramach badania [55]-[57] oszacowano również liczbę i odsetek uczestników, którzy przerwali leczenie w poszczególnych grupach: w grupie I leczonej buprenorfiną w dawce 8 mg/ 24 godziny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem terapię przerwało 5 uczestników, w grupie II leczonej buprenorfiną w dawce 8 mg/ 48 godzin w połączeniu buprenorfiny z naloksonem terapię przerwało 5 uczestników, a w grupie III leczonej buprenorfiną w dawce 16 mg/ 48 godzin w połączeniu buprenorfiny z naloksonem terapię przerwało 2 uczestników (brak danych dotyczących liczebności poszczególnych grup: I, II, III) [55], [56]. Dodatkowa analiza wykazała, że uczestnicy, którzy przerwali leczenie mieli istotnie statystycznie większy ($p=0,01$) wynik oceniający problemy narkotykowe, określony w oparciu o wskaźnik nasilenia uzależnienia (ASI), w porównaniu do uczestników, którzy ukończyli leczenie. Wynik oceniający problemy narkotykowe, określony w oparciu o wskaźnik nasilenia uzależnienia (ASI) uzyskany przez osoby, które nie ukończyły fazy wstępnej badania był podobny ($p>0,05$) do wyniku uzyskanego przez uczestników, którzy przerwali leczenie w późniejszej fazie badania [55].

Uczestnicy, którzy ukończyli leczenie ocenili wstępnie przed rozpoczęciem terapii istotnie statystycznie niżej średnią wartość: wskaźnika nasilenia objawów odstawienia opioidów ($p=0,01$), wskaźnika oceny działania agonisty opioidów ($p=0,01$) oraz wskaźnika oceny negatywnych skutków stosowania narkotyków ($p=0,01$), objawów odstawienia ($p=0,01$) i skutków stosowania narkotyków ($p=0,04$) na podstawie skali wizualno-analogowej. Ponadto, istotnie statystycznie ($p=0,03$) mniej pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów stwierdzono w grupie uczestników, którzy ukończyli leczenie w porównaniu do uczestników, którzy je przerwali [55].

Przestrzeganie zaleceń leczenia

W badaniu [55]-[57] oceniono, że większość uczestników badania, którzy ukończyli leczenie przestrzegało zaleceń dotyczących terapii. Nie stwierdzono również istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic w przestrzeganiu zaleceń leczenia między porównywanymi grupami: w grupie I buprenorfinę w dawce 8 mg/ 24 godziny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem stosowano przez 86% dni spośród

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



21 dni, w grupie II buprenorfinę w dawce 8 mg/ 48 godzin w połączeniu buprenorfiny z naloksonem stosowano przez 84% dni spośród 21 dni, w grupie III buprenorfinę w dawce 16 mg/ 48 godzin w połączeniu buprenorfiny z naloksonem stosowano przez 88% dni spośród 21 dni [55], [56].

Pozytywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność narkotyków

W ramach badania [55]-[57] oceniano odsetek pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność narkotyków w grupie uczestników, którzy ukończyli leczenie (N=14). Próbkę moczu pobierano 3 razy w tygodniu przez 3 tygodnie leczenia w każdej z grup [55].

5.4. Analiza kliniczna stosowania produktu łączonego: buprenorfina/nalokson (produkt leczniczy Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie (porównanie bezpośrednie; I linia leczenia)



Tabela 111. Liczba i odsetek pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność narkotyków w grupie I leczonej buprenorfiną w dawce 8 mg/ 24 godziny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem, w grupie II leczonej buprenorfiną w dawce 8 mg/ 48 godzin w połączeniu buprenorfiny z naloksonem, w grupie III leczonej buprenorfiną w dawce 16 mg/ 48 godzin w połączeniu buprenorfiny z naloksonem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [55].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa I Buprenorfina/nalokson 8 mg/ 24 godziny [nn/NN** (%)] [^]	Grupa II Buprenorfina/nalokson 8 mg/ 48 godzin [nn/NN** (%)] [^]	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
Pozytywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów	67*/126 (53)	76*/126 (60)	0,88 [0,71; 1,09]	>0,05	-
	Grupa I Buprenorfina/nalokson 8 mg/ 24 godziny [nn/NN** (%)] [^]	Grupa III Buprenorfina/nalokson 16 mg/ 48 godzin [nn/NN** (%)] [^]	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
	67*/126 (53)	68*/126 (54)	0,99 [0,78; 1,24]	>0,05	-
	Grupa II Buprenorfina/nalokson 8 mg/ 48 godzin [nn/NN** (%)] [^]	Grupa III Buprenorfina/nalokson 16 mg/ 48 godzin [nn/NN** (%)] [^]	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
	76*/126 (60)	68*/126 (54)	1,12 [0,90; 1,39]	>0,05	-
Pozytywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność kokainy	Grupa I Buprenorfina/nalokson 8 mg/ 24 godziny [nn/NN** (%)] [^]	Grupa II Buprenorfina/nalokson 8 mg/ 48 godzin [nn/NN** (%)] [^]	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
	43*/126 (34)	44*/126 (35)	0,98 [0,70; 1,37]	>0,05	-
	Grupa I Buprenorfina/nalokson 8 mg/ 24 godziny [nn/NN** (%)] [^]	Grupa III Buprenorfina/nalokson 16 mg/ 48 godzin [nn/NN** (%)] [^]	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
	43*/126 (34)	49*/126 (39)	0,88 [0,63; 1,21]	>0,05	-
	44*/126 (35)	49*/126 (39)	0,90 [0,65; 1,24]	>0,05	-
Pozytywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność amfetaminy	Grupa I Buprenorfina/nalokson 8 mg/ 24 godziny [nn/NN** (%)] [^]	Grupa II Buprenorfina/nalokson 8 mg/ 48 godzin [nn/NN** (%)] [^]	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
	3*/126 (2)	6*/126 (5)	0,50 [0,14; 1,78]	>0,05	-
	Grupa I Buprenorfina/nalokson 8 mg/ 24 godziny [nn/NN** (%)] [^]	Grupa III Buprenorfina/nalokson 16 mg/ 48 godzin [nn/NN** (%)] [^]	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
	3*/126 (2)	0*/126 (0)	Peto OR=7,51 [0,77; 72,84]	>0,05	-
	Grupa II	Grupa III	RR/Peto OR	Wartość	NNH

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



	Buprenorfina/nalokson 8 mg/ 48 godzin [nn/NN** (%)] [^]	Buprenorfina/nalokson 16 mg/ 48 godzin [nn/NN** (%)] [^]	[95% CI]*	p*	[95% CI] [†]
	6*/126 (5)	0*/126 (0)	Peto OR=7,70 [1,53; 38,75]	<0,05	21 [10; 59]
Pozytywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność kanabinoidów	Grupa I Buprenorfina/nalokson 8 mg/ 24 godziny [nn/NN** (%)] [^]	Grupa II Buprenorfina/nalokson 8 mg/ 48 godzin [nn/NN** (%)] [^]	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
	53*/126 (42)	52*/126 (41)	1,02 [0,76; 1,37]	>0,05	-
	Grupa I Buprenorfina/nalokson 8 mg/ 24 godziny [nn/NN** (%)] [^]	Grupa III Buprenorfina/nalokson 16 mg/ 48 godzin [nn/NN** (%)] [^]	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
	53*/126 (42)	49*/126 (39)	1,08 [0,80; 1,46]	>0,05	-
	Grupa II Buprenorfina/nalokson 8 mg/ 48 godzin [nn/NN** (%)] [^]	Grupa III Buprenorfina/nalokson 16 mg/ 48 godzin [nn/NN** (%)] [^]	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
	52*/126 (41)	49*/126 (39)	1,06 [0,78; 1,44]	>0,05	-
Pozytywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność benzodiazepin	Grupa I Buprenorfina/nalokson 8 mg/ 24 godziny [nn/NN** (%)] [^]	Grupa II Buprenorfina/nalokson 8 mg/ 48 godzin [nn/NN** (%)] [^]	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
	13*/126 (10)	6*/126 (5)	2,17 [0,88; 5,38]	>0,05	-
	Grupa I Buprenorfina/nalokson 8 mg/ 24 godziny [nn/NN** (%)] [^]	Grupa III Buprenorfina/nalokson 16 mg/ 48 godzin [nn/NN** (%)] [^]	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
	13*/126 (10)	10*/126 (8)	1,30 [0,60; 2,81]	>0,05	-
	Grupa II Buprenorfina/nalokson 8 mg/ 48 godzin [nn/NN** (%)] [^]	Grupa III Buprenorfina/nalokson 16 mg/ 48 godzin [nn/NN** (%)] [^]	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
	6*/126 (5)	10*/126 (8)	0,60 [0,23; 1,54]	>0,05	-
Pozytywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność barbituranów	Grupa I Buprenorfina/nalokson 8 mg/ 24 godziny [nn/NN** (%)] [^]	Grupa II Buprenorfina/nalokson 8 mg/ 48 godzin [nn/NN** (%)] [^]	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
	9*/126 (7)	4*/126 (3)	2,25 [0,76; 6,76]	>0,05	-
	Grupa I Buprenorfina/nalokson 8 mg/ 24 godziny [nn/NN** (%)] [^]	Grupa III Buprenorfina/nalokson 16 mg/ 48 godzin [nn/NN** (%)] [^]	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
	9*/126 (7)	4*/126 (3)	2,25 [0,76; 6,76]	>0,05	-
	Grupa II Buprenorfina/nalokson 8 mg/ 48 godzin [nn/NN** (%)] [^]	Grupa III Buprenorfina/nalokson 16 mg/ 48 godzin [nn/NN** (%)] [^]	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
	4*/126 (3)	4*/126 (3)	1,00 [0,28; 3,58]	>0,05	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. ** nie podano dokładnej liczby próbek moczu dostarczonych przez poszczególnych uczestników badania, z tego względu na potrzeby analizy przyjęto, że wszyscy uczestnicy

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



dostarczyli po 9 próbek moczu w czasie każdego 21-dniowego okresu leczenia. [^] nn – liczba pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu, NN – liczba dostarczonych próbek moczu (ogółem), % - odsetek pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu. W przypadku nie wystąpienia określonego punktu końcowego w jednej z grup, wyniki obliczono za pomocą Peto OR.

Istotną statystycznie różnicę (p<0,05) stwierdzono jedynie w odniesieniu do porównania grupy II leczonej buprenorfiną w dawce 8 mg/ 48 godzin w połączeniu buprenorfiny z naloksonem **z grupą III** lezoną buprenorfiną w dawce 16 mg/ 48 godzin w połączeniu buprenorfiny z naloksonem **odnośnie do odsetka pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność amfetaminy w trakcie leczenia.** Parametr NNH wyniósł 21 co oznacza, że 1 uczestnik badania na 21 uczestników leczonych buprenorfiną w dawce 8 mg/ 48 godzin w połączeniu buprenorfiny z naloksonem, zamiast leczenia buprenorfiną w dawce 16 mg/ 48 godzin w połączeniu buprenorfiny z naloksonem, będzie miał pozytywny wynik testu toksykologicznego moczu na obecność amfetaminy w okresie obserwacji wynoszącym 21 dni.

Brak istotnych statystycznie (p>0,05) różnic między ocenianymi grupami: grupą I vs grupą II, grupą I vs grupą III, grupą II vs grupą III (grupa I leczona buprenorfiną w dawce 8 mg/ 24 godziny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem; grupa II leczona buprenorfiną w dawce 8 mg/ 48 godzin w połączeniu buprenorfiny z naloksonem; grupa III leczona buprenorfiną w dawce 16 mg/ 48 godzin w połączeniu buprenorfiny z naloksonem) **stwierdzono w odsetku pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność: opioidów, kokainy, kanabinoidów, benzodiazepin, barbituranów, w trakcie leczenia oraz między grupą I vs grupą II i grupą I vs grupą III w odsetku pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność amfetaminy.**

Nie stwierdzono istotnych statystycznie (p>0,05; obliczenia Autorów badania w oparciu o analizę wariancji) różnic między 3 ocenianymi grupami w odsetku pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność narkotyków w trakcie leczenia [55].

Zgodność pomiarów

W badaniu [55]-[57] oceniano również zgodność pomiarów przeprowadzonych przez uczestników oraz przez badaczy i nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic (p>0,05) pomiędzy nimi. Nie wykazano również istotnych statystycznie (p>0,05) fluktuacji między kolejnymi dniami trwania badania w każdej z porównywanych grup [55], [56].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Średnica źrenicy

W ramach badania [55]-[57] oceniano średnicę źrenicy uczestników w trakcie leczenia [55].

Tabela 112. Średni pomiar średnicy źrenicy uczestników badania w grupie I leczonej buprenorfiną w dawce 8 mg/ 24 godziny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem, w grupie II leczonej buprenorfiną w dawce 8 mg/ 48 godzin w połączeniu buprenorfiny z naloksonem, w grupie III leczonej buprenorfiną w dawce 16 mg/ 48 godzin w połączeniu buprenorfiny z naloksonem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [55].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa I Buprenorfina/nalokson 8 mg/ 24 godziny N=14 [średnia ± SE (SD)^]	Grupa II Buprenorfina/nalokson 8 mg/ 48 godzin N=14 [średnia ± SE (SD)^]	MD [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
Pomiar średnicy źrenicy uczestników badania [mm]	3,90±0,25 (0,94)	4,10±0,25 (0,94)	-0,20 [-0,90; 0,50]	>0,05* 0,08^^	-
	Grupa I Buprenorfina/nalokson 8 mg/ 24 godziny N=14 [średnia ± SE (SD)^]	Grupa III Buprenorfina/nalokson 16 mg/ 48 godzin N=14 [średnia ± SE (SD)^]	MD [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
	3,90±0,25 (0,94)	3,80±0,25 (0,94)	0,10 [-0,60; 0,80]	>0,05*	-
	Grupa II Buprenorfina/nalokson 8 mg/ 48 godzin N=14 [średnia ± SE (SD)^]	Grupa III Buprenorfina/nalokson 16 mg/ 48 godzin N=14 [średnia ± SE (SD)^]	MD [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
	4,10±0,25 (0,94)	3,80±0,25 (0,94)	0,30 [-0,40; 1,00]	>0,05 0,01^^	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ podane wartości SE przeliczono na wartości SD w celu obliczenia parametru MD za pomocą wzoru: $SD=SE \times \sqrt{N}$. ^^ wartości p podane w publikacji [55], obliczenia przeprowadzono z zastosowaniem analizy wariancji.

Brak istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic między ocenianymi grupami: grupą I vs grupą II, grupą I vs grupą III, grupą II vs grupą III (grupa I leczona buprenorfiną w dawce 8 mg/ 24 godziny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem vs grupa II leczona buprenorfiną w dawce 8 mg/ 48 godzin w połączeniu buprenorfiny z naloksonem, grupa I leczona buprenorfiną w dawce 8 mg/ 24 godziny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem vs grupa III leczona buprenorfiną w dawce 16 mg/ 48 godzin w połączeniu buprenorfiny z naloksonem, grupa II leczona buprenorfiną w dawce 8 mg/ 48 godzin w połączeniu buprenorfiny z naloksonem vs grupa III leczona buprenorfiną w dawce 16 mg/ 48 godzin w połączeniu buprenorfiny z naloksonem) w odniesieniu do średniej wartości średnicy źrenicy w trakcie leczenia.

Istotną statystycznie różnicę ($p=0,03$) w średniej wartości średnicy źrenicy uczestników badania wykazano pomiędzy grupą II i grupą III. Nie stwierdzono istotnych statystycznie ($p>0,05$) fluktuacji między kolejnymi dniami trwania badania w każdej z porównywanych grup w średnicy źrenicy uczestników [55], [56].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Identyfikacja dawek leku

W ramach badania [55]-[57] oceniano poprawność identyfikacji stosowanego leczenia przez uczestników. Nie stwierdzono istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między porównywanymi grupami w odsetku uczestników poprawnie określających stosowane leczenie oraz fluktuacji między kolejnymi dniami trwania badania [55].

Amass et al. 2001 [52], Amass et al. 1999 [53], NCT00000327 [54]

Kontynuacja leczenia

W badaniu [52]-[54] oszacowano liczbę i odsetek uczestników, którzy kontynuowali leczenie. W sumie 52% (24/46) uczestników kontynuowało leczenie po zakończeniu fazy indukcji, 54% (13/24) z nich ukończyło udział w badaniu, a 46% (11/24) z nich przerwało leczenie (brak danych dotyczących liczebności poszczególnych grup: I, II, III). Spośród 13 uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu, 1 osoba nie kontynuowała już leczenia, 10 osób wzięło udział w kolejnym badaniu dotyczącym skuteczności klinicznej leczenia uzależnienia od opioidów połączeniem buprenorfiny z naloksonem i metadonem, a 2 osoby przeszły detoksyfikację za pomocą połączenia buprenorfiny z naloksonem [52]. Wśród uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu stwierdzono istotną statystycznie różnicę ($p = 0,004$) jedynie w odniesieniu do mniejszej ilości przyjmowanej kokainy w porównaniu do uczestników, którzy przerwali leczenie (już po ukończeniu fazy wstępnej) [52], [53].

Nie ukończenie udziału w badaniu

W ramach badania [52]-[54] oceniano liczbę i odsetek uczestników, którzy przerwali leczenie w poszczególnych grupach: w grupie I otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem w dawce 8 mg/dobę + 2 mg/dobę codziennie w ośrodku terapię przerwało 5 uczestników, w grupie II otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem w dawce 16 lub 24 mg/dobę + 4 lub 5 mg/dobę w ośrodku co drugi lub trzeci dzień terapię przerwało 3 uczestników, a w grupie III otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem w dawce 8 mg/dobę + 2 mg/dobę w ośrodku oraz w domu terapię przerwało 3 uczestników (brak danych dotyczących liczebności poszczególnych grup: I, II, III) [52], [53].

Przestrzeganie zaleceń leczenia

W badaniu [52]-[54] oceniano stosowanie się uczestników do zaleceń dotyczących leczenia [52]. Analiza wykazała istotną statystycznie różnicę ($p = 0,007$) w ilości przyjętych dawek w grupie I otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem w dawce 8 mg/dobę + 2 mg/dobę codziennie w ośrodku - średnia liczba przyjętych dawek wyniosła 17,1 w porównaniu do grupy II otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem w dawce 16 lub 24 mg/dobę + 4 lub 5 mg/dobę w ośrodku co drugi lub trzeci dzień - średnia liczba przyjętych dawek wyniosła 19,6 oraz do grupy III otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem w dawce 8 mg/dobę + 2 mg/dobę w ośrodku oraz w domu -

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



średnia liczba przyjętych dawek wyniosła 19,9 [52].

Pozytywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność narkotyków

W ramach badania [52]-[54] oceniano odsetek pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność narkotyków w grupie uczestników, którzy ukończyli leczenie (N=13). Próbkę moczu pobierano 3 razy w tygodniu przez 3 tygodnie leczenia w każdej z grup [52].

5.4. Analiza kliniczna stosowania produktu łączonego: buprenorfina/nalokson (produkt leczniczy Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie (porównanie bezpośrednie; I linia leczenia)



Tabela 113. Liczba i odsetek pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność narkotyków w grupie I otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem w dawce 8 mg/dobę + 2 mg/dobę codziennie w ośrodku, w grupie II otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem w dawce 16 lub 24 mg/dobę + 4 lub 6 mg/dobę w ośrodku co drugi lub trzeci dzień, w grupie III otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem w dawce 8 mg/dobę + 2 mg/dobę codziennie na przemian w ośrodku lub w domu w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [52].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa I Buprenorfina/nalokson 8 mg+2 mg 1xdobę (w ośrodku) [nn/NN** (%)] [^]	Grupa II Buprenorfina/nalokson 16/24 mg+4/6 mg 2/3tydzień (w ośrodku) [nn/NN** (%)] [^]	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
Pozytywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów	44*/117 (38)	53*/117 (45)	0,83 [0,61; 1,13]	>0,05	-
	Grupa I Buprenorfina/nalokson 8 mg+2 mg 1xdobę (w ośrodku) [nn/NN** (%)] [^]	Grupa III Buprenorfina/nalokson 8 mg+2 mg 1xdobę (w ośrodku/w domu) [nn/NN** (%)] [^]	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
	44*/117 (38)	55*/117 (47)	0,80 [0,59; 1,08]	>0,05	-
	Grupa II Buprenorfina/nalokson 16/24 mg+4/6 mg 2/3tydzień (w ośrodku) [nn/NN** (%)] [^]	Grupa III Buprenorfina/nalokson 8 mg+2 mg 1xdobę (w ośrodku/w domu) [nn/NN** (%)] [^]	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
	53*/117 (45)	55*/117 (47)	0,96 [0,73; 1,27]	>0,05	-
Pozytywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność kokainy	Grupa I Buprenorfina/nalokson 8 mg+2 mg 1xdobę (w ośrodku) [nn/NN** (%)] [^]	Grupa II Buprenorfina/nalokson 16/24 mg+4/6 mg 2/3tydzień (w ośrodku) [nn/NN** (%)] [^]	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
	25*/117 (21)	21*/117 (18)	1,19 [0,71; 2,00]	>0,05	-
	Grupa I Buprenorfina/nalokson 8 mg+2 mg 1xdobę (w ośrodku) [nn/NN** (%)] [^]	Grupa III Buprenorfina/nalokson 8 mg+2 mg 1xdobę (w ośrodku/w domu) [nn/NN** (%)] [^]	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
	25*/117 (21)	13*/117 (11)	1,92 [1,05; 3,56]	<0,05	10 [6; 124]
	Grupa II Buprenorfina/nalokson 16/24 mg+4/6 mg 2/3tydzień (w ośrodku) [nn/NN** (%)] [^]	Grupa III Buprenorfina/nalokson 8 mg+2 mg 1xdobę (w ośrodku/w domu) [nn/NN** (%)] [^]	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
	21*/117 (18)	13*/117 (11)	1,62 [0,86; 3,05]	>0,05	-
Pozytywne wyniki testów toksykologicznych moczu na	Grupa I Buprenorfina/nalokson 8 mg+2 mg 1xdobę (w ośrodku) [nn/NN** (%)] [^]	Grupa II Buprenorfina/nalokson 16/24 mg+4/6 mg 2/3tydzień (w ośrodku) [nn/NN** (%)] [^]	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



obecność amfetaminy	14*/117 (12)	12*/117 (10)	1,17 [0,57; 2,38]	>0,05	-
	Grupa I Buprenorfina/nalokson 8 mg+2 mg 1xdobę (w ośrodku) [nn/NN** (%)]^	Grupa III Buprenorfina/nalokson 8 mg+2 mg 1xdobę (w ośrodku/w domu) [nn/NN** (%)]^	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
	14*/117 (12)	11*/117 (9)	1,27 [0,61; 2,65]	>0,05	-
	Grupa II Buprenorfina/nalokson 16/24 mg+4/6 mg 2/3tydzień (w ośrodku) [nn/NN** (%)]^	Grupa III Buprenorfina/nalokson 8 mg+2 mg 1xdobę (w ośrodku/w domu) [nn/NN** (%)]^	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
12*/117 (10)	11*/117 (9)	1,09 [0,51; 2,33]	>0,05	-	
Pozytywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność kanabinoidów	Grupa I Buprenorfina/nalokson 8 mg+2 mg 1xdobę (w ośrodku) [nn/NN** (%)]^	Grupa II Buprenorfina/nalokson 16/24 mg+4/6 mg 2/3tydzień (w ośrodku) [nn/NN** (%)]^	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
	43*/117 (37)	51*/117 (44)	0,84 [0,61; 1,15]	>0,05	-
	Grupa I Buprenorfina/nalokson 8 mg+2 mg 1xdobę (w ośrodku) [nn/NN** (%)]^	Grupa III Buprenorfina/nalokson 8 mg+2 mg 1xdobę (w ośrodku/w domu) [nn/NN** (%)]^	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
	43*/117 (37)	36*/117 (31)	1,19 [0,83; 1,72]	>0,05	-
	Grupa II Buprenorfina/nalokson 16/24 mg+4/6 mg 2/3tydzień (w ośrodku) [nn/NN** (%)]^	Grupa III Buprenorfina/nalokson 8 mg+2 mg 1xdobę (w ośrodku/w domu) [nn/NN** (%)]^	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
51*/117 (44)	36*/117 (31)	1,42 [1,01; 2,00]	<0,05	8 [5; 244]	
Pozytywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność benzodiazepin	Grupa I Buprenorfina/nalokson 8 mg+2 mg 1xdobę (w ośrodku) [nn/NN** (%)]^	Grupa II Buprenorfina/nalokson 16/24 mg+4/6 mg 2/3tydzień (w ośrodku) [nn/NN** (%)]^	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
	28*/117 (24)	42*/117 (36)	0,67 [0,44; 0,99]	<0,05	9 [5; 480]
	Grupa I Buprenorfina/nalokson 8 mg+2 mg 1xdobę (w ośrodku) [nn/NN** (%)]^	Grupa III Buprenorfina/nalokson 8 mg+2 mg 1xdobę (w ośrodku/w domu) [nn/NN** (%)]^	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
	28*/117 (24)	27*/117 (23)	1,04 [0,66; 1,64]	>0,05	-
	Grupa II Buprenorfina/nalokson 16/24 mg+4/6 mg 2/3tydzień (w ośrodku) [nn/NN** (%)]^	Grupa III Buprenorfina/nalokson 8 mg+2 mg 1xdobę (w ośrodku/w domu) [nn/NN** (%)]^	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
42*/117 (36)	27*/117 (23)	1,56 [1,04; 2,35]	<0,05	8 [5; 90]	

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Pozytywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność barbituranów	Grupa I Buprenorfina/nalokson 8 mg+2 mg 1xdobę (w ośrodku) [nn/NN** (%)] [^]	Grupa II Buprenorfina/nalokson 16/24 mg+4/6 mg 2/3tydzień (w ośrodku) [nn/NN** (%)] [^]	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
		14*/117 (12)	15*/117 (13)	0,93 [0,48; 1,82]	>0,05
	Grupa I Buprenorfina/nalokson 8 mg+2 mg 1xdobę (w ośrodku) [nn/NN** (%)] [^]	Grupa III Buprenorfina/nalokson 8 mg+2 mg 1xdobę (w ośrodku/w domu) [nn/NN** (%)] [^]	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
		14*/117 (12)	7*/117 (6)	2,00 [0,86; 4,68]	>0,05
	Grupa II Buprenorfina/nalokson 16/24 mg+4/6 mg 2/3tydzień (w ośrodku) [nn/NN** (%)] [^]	Grupa III Buprenorfina/nalokson 8 mg+2 mg 1xdobę (w ośrodku/w domu) [nn/NN** (%)] [^]	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
		15*/117 (13)	7*/117 (6)	2,14 [0,93; 4,97]	>0,05

* wartości obliczone przez autorów analizy. ** nie podano dokładnej liczby próbek moczu dostarczonych przez poszczególnych uczestników badania, z tego względu na potrzeby analizy przyjęto, że wszyscy uczestnicy dostarczyli po 9 próbek moczu w czasie każdego 21-dniowego okresu leczenia. [^] n2 – liczba pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu, NN – liczba dostarczonych próbek moczu (ogółem), % - odsetek pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu. W przypadku nie wystąpienia określonego punktu końcowego w jednej z grup, wyniki obliczono za pomocą Peto OR.

Istotnie statystycznie większy ($p < 0,05$) odsetek pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność:

- **kokainy** stwierdzono w grupie I otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem w dawce 8 mg/dobę + 2 mg/dobę codziennie w ośrodku w porównaniu do grupy III otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem w dawce 8 mg/dobę + 2 mg/dobę w ośrodku lub w domu,
- **kanabinoide** stwierdzono w grupie II otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem w dawce 16 lub 24 mg/dobę + 4 lub 6 mg/dobę co 2./3. dzień w ośrodku w porównaniu do grupy III otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem w dawce 8 mg/dobę + 2 mg/dobę w ośrodku lub w domu,
- **benzodiazepin** stwierdzono w grupie I otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem w dawce 8 mg/dobę + 2 mg/dobę codziennie w ośrodku w porównaniu do grupy II otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem w dawce 16 lub 24 mg/dobę + 4 lub 6 mg/dobę co 2./3. dzień w ośrodku oraz w grupie II otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem w dawce 16 lub 24 mg/dobę + 4 lub 6 mg/dobę co 2./3. dzień w ośrodku w porównaniu do grupy III otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem w dawce 8 mg/dobę + 2 mg/dobę w ośrodku lub w domu.

Obliczenia wykazały, że stosowanie połączenia buprenorfiny z naloksonem w dawce:

- 8 mg/dobę + 2 mg/dobę codziennie w ośrodku, zamiast stosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem w dawce 8 mg/dobę + 2 mg/dobę w ośrodku lub w domu spowoduje, że 1 uczestnik na 10 będzie miał pozytywny wynik testu toksykologicznego moczu na obecność kokainy,
- 16 lub 24 mg/dobę + 4 lub 6 mg/dobę co 2/3 dzień w ośrodku, zamiast stosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem w dawce 8 mg/dobę + 2 mg/dobę w ośrodku lub w domu spowoduje, że 1 uczestnik na 8 będzie miał pozytywny wynik testu toksykologicznego moczu na obecność kanabinoidów lub benzodiazepin,
- 8 mg/dobę + 2 mg/dobę codziennie w ośrodku, zamiast stosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem w dawce 16 lub 24 mg/dobę + 4 lub 6 mg/dobę co 2/3 dzień w ośrodku spowoduje, że 1 uczestnik na 9 nie będzie miał pozytywnego wyniku testu toksykologicznego moczu na obecność benzodiazepin,

w okresie obserwacji wynoszącym 21 dni.

Brak istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między ocenianymi grupami: grupą I vs grupą II, grupą I vs grupą III, grupą II vs grupą III (grupa I otrzymująca połączenie buprenorfiny z naloksonem w dawce 8 mg/dobę + 2 mg/dobę codziennie w ośrodku vs grupa II otrzymująca połączenie buprenorfiny z naloksonem w dawce 16 lub 24 mg/dobę + 4 lub 6 mg/dobę co 2./3. dzień w ośrodku, grupa I otrzymująca połączenie buprenorfiny z naloksonem w dawce 8 mg/dobę + 2 mg/dobę codziennie w ośrodku vs grupa III otrzymująca połączenie buprenorfiny z naloksonem w dawce 8 mg/dobę + 2 mg/dobę w ośrodku lub w domu, grupa II otrzymująca połączenie buprenorfiny z naloksonem w dawce 16 lub 24 mg/dobę + 4 lub 6 mg/dobę co 2./3. dzień w ośrodku vs grupa III otrzymująca połączenie buprenorfiny z naloksonem w dawce 8 mg/dobę + 2 mg/dobę w ośrodku lub w domu) stwierdzono w odsetku pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność: opioidów, amfetaminy i barbituranów, w trakcie leczenia oraz między grupą I vs grupą II i grupą II vs grupą III w odsetku pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność kokainy, między grupą I vs grupą II i grupą I vs grupą III w odsetku pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność kanabinoidów, między grupą I vs grupą III w odsetku pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność benzodiazepin.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie ($p > 0,05$; obliczenia Autorów badania w oparciu o analizę wariancji) różnic między 3 ocenianymi grupami w odsetku pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność narkotyków w trakcie leczenia [52].

5.4. Analiza kliniczna stosowania produktu łączonego: buprenorfina/nalokson (produkt leczniczy Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie (porównanie bezpośrednie; I linia leczenia)



Ocena leczenia dokonana przez uczestników badania

W ramach badania [52]-[54] uczestnicy oceniali na podstawie skali wizulano-analogowej leczenie za pomocą połączenia buprenorfiny z naloksonem na zakończenie każdego 21-dniowego okresu terapii w każdej z grup. Uczestnicy istotnie statystycznie bardziej ($p=0,002$) cenili odwiedzanie ośrodka w celu otrzymania leków co 2./3. dzień w porównaniu do konieczności odbywania codziennych wizyt. Uczestnicy istotnie statystycznie bardziej ($p=0,04$) cenili również przyjmowanie leków w domu niż w ośrodku. Istotnie statystycznie więcej ($p=0,0003$) uczestników (91%) uznało przyjmowanie leków w domu za najlepszą opcję leczenia, a istotnie statystycznie więcej ($p=0,002$) uczestników (82%) uznało przyjmowanie leków codziennie w ośrodku za najgorszą opcję leczenia [52], [53].

Tabela 114. Liczba i odsetek uczestników preferujących określone opcje leczenia w grupie I leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w dawce 8 mg/dobę + 2 mg/dobę codziennie w ośrodku, w grupie II leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w dawce 16 lub 24 mg/dobę + 4 lub 6 mg/dobę w ośrodku co 2. lub 3. dzień, w grupie III leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w dawce 8 mg/dobę + 2 mg/dobę codziennie na przemian w ośrodku lub w domu w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [52], [53].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa I Buprenorfina/nalokson 8 mg+2 mg 1xdobę (w ośrodku) [n/N (%)]	Grupa II Buprenorfina/nalokson 16/24 mg+4/6 mg 2/3tydzień (w ośrodku) [n/N (%)]	RB [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
Preferencje uczestników względem opcji leczenia	9*/13 (67)	10*/13 (77)	0,90 [0,52; 1,50]	>0,05	-
	Grupa I Buprenorfina/nalokson 8 mg+2 mg 1xdobę (w ośrodku) [n/N (%)]	Grupa III Buprenorfina/nalokson 8 mg+2 mg 1xdobę (w ośrodku/w domu) [n/N** (%)]^	RB [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
	9*/13 (67)	11*/13 (85)	0,82 [0,49; 1,29]	>0,05	-
	Grupa II Buprenorfina/nalokson 16/24 mg+4/6 mg 2/3tydzień (w ośrodku) [n/N (%)]	Grupa III Buprenorfina/nalokson 8 mg+2 mg 1xdobę (w ośrodku/w domu) [n/N (%)]	RB [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
	10*/13 (77)	11*/13 (85)	0,91 [0,57; 1,10]	>0,05	-

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Brak istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między ocenianymi grupami: grupą I vs grupą II, grupą I vs grupą III, grupą II vs grupą III (grupa I otrzymująca połączenie buprenorfiny z naloksonem w dawce 8 mg/dobę + 2 mg/dobę codziennie w ośrodku vs grupa II otrzymująca połączenie buprenorfiny z naloksonem w dawce 16 lub 24 mg/dobę + 4 lub 6 mg/dobę co 2./3. dzień w ośrodku, grupa I otrzymująca połączenie buprenorfiny z naloksonem w dawce 8 mg/dobę + 2 mg/dobę codziennie w ośrodku vs grupa III otrzymująca połączenie buprenorfiny z naloksonem w dawce 8 mg/dobę + 2 mg/dobę w ośrodku lub w domu, grupa II otrzymująca połączenie buprenorfiny z naloksonem w dawce 16 lub 24 mg/dobę + 4 lub 6 mg/dobę co 2./3. dzień w ośrodku vs grupa III otrzymująca połączenie buprenorfiny z naloksonem w dawce 8 mg/dobę + 2 mg/dobę w ośrodku lub w domu) stwierdzono w odniesieniu do preferencji uczestników badania względem poszczególnych opcji leczenia.

Odpowiednio: 85%, 77% i 67% uczestników badania odpowiedziało twierdząco, że kontynuowałiby leczenie w domu, w ośrodku co 2./3. dzień i w ośrodku codziennie, różnice nie były istotne statystycznie ($p > 0,05$) [52], [53].

Bickel et al. 2008 [59], NCT00929253 [60]

Abstynencja od opioidów i kokainy

W ramach badania [59]-[60] oceniano czas trwania abstynencji od opioidów i kokainy. Tydzień abstynencji zdefiniowano jako 3 kolejne negatywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów lub kokainy. Brakujące próbki moczu uznawano za wynik pozytywny testu toksykologicznego [59].

5.4. Analiza kliniczna stosowania produktu łączonego: buprenorfina/nalokson (produkt leczniczy Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie (porównanie bezpośrednie; I linia leczenia)



Tabela 115. Czas trwania abstynencji uczestników w grupie I leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach standardowego leczenia uzależnienia, w grupie II leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem z uwzględnieniem sesji terapii behawioralnej prowadzonej za pomocą interaktywnego programu komputerowego, w grupie III leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem z uwzględnieniem sesji terapii behawioralnej przy udziale terapeuty w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [59].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa I Buprenorfina/nalokson (standardowe leczenie) N=45 [średnia ± SE (SD) ^{^^}]	Grupa II Buprenorfina/nalokson (leczenie z udziałem programu komputerowego) N=45 [średnia ± SE (SD) ^{^^}]	MD [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
Abstynencja od opioidów i kokainy [tygodnie]	4,69±0,88 (5,90)	7,78±1,17 (7,85)	-3,09 [-5,96; -0,22]	<0,05* 0,04 [^]	-
	Grupa I Buprenorfina/nalokson (standardowe leczenie) N=45 [średnia ± SE (SD) ^{^^}]	Grupa III Buprenorfina/nalokson (leczenie z udziałem terapeuty) N=45 [średnia ± SE (SD) ^{^^}]	MD [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
	4,69±0,88 (5,90)	7,98±1,09 (7,31)	-3,29 [-6,03; -0,55]	<0,05* 0,03 [^]	-
	Grupa II Buprenorfina/nalokson (leczenie z udziałem programu komputerowego) N=45 [średnia ± SE (SD) ^{^^}]	Grupa III Buprenorfina/nalokson (leczenie z udziałem programu komputerowego) N=45 [średnia ± SE (SD) ^{^^}]	MD [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
	7,78±1,17 (7,85)	7,98±1,09 (7,31)	-0,20 [-3,33; 2,93]	>0,05* >0,05 [^]	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. [^] wartości p podane w publikacji [59], obliczenia przeprowadzono za pomocą analizy korelacji. ^{^^} wartości SE przeliczono na wartości SD w celu obliczenia parametru MD za pomocą wzoru: SD=SE×√N.

Czas trwania abstynencji okazał się istotnie statystycznie krótszy (p<0,05) w grupie I leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach standardowego leczenia uzależnienia w porównaniu do standardowego leczenia uzależnienia uzupełnionego sesjami terapii behawioralnej prowadzonej za pomocą interaktywnego programu komputerowego w grupie II lub przy udziale terapeuty w grupie III.

Czas trwania abstynencji od opioidów i kokainy różnił się istotnie statystycznie (p=0,05; obliczenia Autorów badania przeprowadzone za pomocą analizy wariancji) między porównywanymi grupami [59].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Odsetek dostarczonych próbek moczu do testów toksykologicznych na obecność opioidów lub kokainy w zależności od leczenia

W badaniu [59]-[60] oszacowano odsetek dostarczonych przez uczestników z poszczególnych grup próbek moczu w celu przeprowadzenia testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów i kokainy [59].

Tabela 116. Liczba i odsetek dostarczonych przez uczestników próbek moczu do testów toksykologicznych w grupie I leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach standardowego leczenia uzależnienia, w grupie II leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem z uwzględnieniem sesji terapii behawioralnej prowadzonej za pomocą interaktywnego programu komputerowego, w grupie III leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem z uwzględnieniem sesji terapii behawioralnej przy udziale terapeuty w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [59].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa I Buprenorfina/nalokson (standardowe leczenie) N=45 [nn/NN (%)] ^{^^}	Grupa II Buprenorfina/nalokson (leczenie z udziałem programu komputerowego) N=45 [nn/NN (%)] ^{^^}	RB [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
Dostarczone przez uczestników próbki moczu do testów toksykologicznych	49*/69 (71)	48*/69 (70)	1,02 [0,82; 1,28]	>0,05* 0,10 [^]	-
	Grupa I Buprenorfina/nalokson (standardowe leczenie) N=45 [nn/NN (%)] ^{^^}	Grupa III Buprenorfina/nalokson (leczenie z udziałem terapeuty) N=45 [nn/NN (%)] ^{^^}	RB [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
	49*/69 (71)	48*/69 (70)	1,02 [0,82; 1,28]	>0,05* 0,05 [^]	-
	Grupa II Buprenorfina/nalokson (leczenie z udziałem programu komputerowego) N=45 [nn/NN (%)] ^{^^}	Grupa III Buprenorfina/nalokson (leczenie z udziałem terapeuty) N=45 [nn/NN (%)] ^{^^}	RB [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
	48*/69 (70)	48*/69 (70)	1,00 [0,80; 1,25]	>0,05*	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. [^] wartości p podane w publikacji [59], obliczenia przeprowadzono za pomocą analizy korelacji. ^{^^} nn – liczba pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu, NN – liczba dostarczonych próbek moczu (ogółem), % - odsetek pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu.

5.4. Analiza kliniczna stosowania produktu łączonego: buprenorfina/nalokson (produkt leczniczy Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie (porównanie bezpośrednie; I linia leczenia)



Brak istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) między porównywanymi grupami: grupą I vs grupą II, grupą I vs grupą III, grupą II vs grupą III (grupa I leczona połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach standardowego leczenia uzależnienia, grupa II leczona połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach standardowego leczenia uzależnienia uzupełnionego sesjami terapii behawioralnej prowadzonej za pomocą interaktywnego programu komputerowego, grupa III leczona połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach standardowego leczenia uzależnienia uzupełnionego sesjami terapii behawioralnej prowadzonej przy udziale terapeuty) stwierdzono w odniesieniu do odsetka dostarczonych próbek moczu do testów toksykologicznych w trakcie trwania badania.

Odsetek dostarczonych przez uczestników próbek moczu do testów toksykologicznych był porównywalny, zarówno wówczas gdy uwzględniono próbki moczu z całego okresu badania (grupa I 71%, grupa II 70%, grupa III 70%; $p=0,97$; obliczenia Autorów badania przeprowadzone za pomocą analizy wariancji), jak i wówczas, gdy uwzględniono próbki moczu z okresu kontynuowania leczenia (grupa I 87%, grupa II 87%, grupa III 88%; $p=0,96$; obliczenia Autorów badania przeprowadzone za pomocą analizy wariancji) [59]. Odsetek dostarczonych przez uczestników próbek moczu do testów toksykologicznych, których wyniki były pozytywne lub negatywne na obecność narkotyków, a z wykluczeniem brakujących próbek, również był porównywalny i wyniósł: w grupie I 57%, w grupie II 70%, w grupie III 73%, w odniesieniu do próbek moczu, których wyniki okazały się negatywne ($p=0,08$; obliczenia Autorów badania przeprowadzone za pomocą analizy wariancji) [59].

Kontynuacja leczenia (retencja)

W ramach badania [59]-[60] oceniano liczbę i odsetek uczestników kontynuujących leczenie, kontynuację leczenia (retencję) zdefiniowano jako uczestniczenie w fazie podtrzymującej leczenie [59].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 117. Liczba i odsetek uczestników kontynuujących leczenie w grupie I leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach standardowego leczenia uzależnienia, w grupie II leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem z uwzględnieniem sesji terapii behawioralnej prowadzonej za pomocą interaktywnego programu komputerowego, w grupie III leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem z uwzględnieniem sesji terapii behawioralnej przy udziale terapeuty w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [59].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa I Buprenorfina/nalokson (standardowe leczenie) N=45 [n (%)]	Grupa II Buprenorfina/nalokson (leczenie z udziałem programu komputerowego) N=45 [n (%)]	RB [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
Kontynuacja leczenia	26* (58)	28* (62)	0,93 [0,66; 1,31]	>0,05	-
	Grupa I Buprenorfina/nalokson (standardowe leczenie) N=45 [n (%)]	Grupa III Buprenorfina/nalokson (leczenie z udziałem terapeuty) N=45 [n (%)]	RB [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
	26* (58)	24* (53)	1,08 [0,75; 1,58]	>0,05	-
	Grupa II Buprenorfina/nalokson (leczenie z udziałem programu komputerowego) N=45 [n (%)]	Grupa III Buprenorfina/nalokson (leczenie z udziałem terapeuty) N=45 [n (%)]	RB [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
	28* (62)	24* (53)	1,17 [0,82; 1,69]	>0,05	-

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) między porównywanymi grupami: grupą I vs grupą II, grupą I vs grupą III, grupą II vs grupą III (grupa I leczona połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach standardowego leczenia uzależnienia, grupa II leczona połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach standardowego leczenia uzależnienia uzupełnionego sesjami terapii behawioralnej prowadzonej za pomocą interaktywnego programu komputerowego, grupa III leczona połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach standardowego leczenia uzależnienia uzupełnionego sesjami terapii behawioralnej prowadzonej przy udziale terapeuty) w zakresie odsetka uczestników kontynuujących leczenie w fazie podtrzymującej.

Brak istotnych statystycznie różnic w odsetku uczestników kontynuujących leczenie w 23-tygodniowej fazie podtrzymującej ($p = 0,69$; obliczenia Autorów badania przeprowadzone za pomocą testu Chi^2) [59].

5.4. Analiza kliniczna stosowania produktu łączonego: buprenorfina/nalokson (produkt leczniczy Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie (porównanie bezpośrednie; I linia leczenia)



Ocena nasilenia objawów uzależnienia

W badaniu [59]-[60] oszacowano nasilenie objawów uzależnienia w oparciu o wskaźnik nasilenia uzależnienia (ASI), obejmującego ocenę uzależnienia od narkotyków oraz funkcjonowania w następujących obszarach życia: zawodowego, społecznego, prawnego czy stanu zdrowia i stanu psychicznego. Porównanie ocen uzyskanych w fazie leczenia podtrzymującego z ocenami wstępnymi przy naborze do badania wykazały istotny statystycznie spadek ($p < 0,05$), z wyjątkiem oceny dotyczącej spożycia alkoholu, która wstępnie była niska i pozostała niska w fazie leczenia. Nie stwierdzono również istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) między grupami w zależności od wysokości stosowanej dawki buprenorfiny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem [59].

Ocena jakości „przymierza terapeutycznego”

W ramach badania [59]-[60] oszacowano również jakość „przymierza terapeutycznego” między uczestnikiem i terapeutą, dokonaną przez uczestnika w oparciu o kwestionariusz HAQ w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia podtrzymującego [59].

Tabela 118. Ocena jakości „przymierza terapeutycznego” dokonana przez uczestników w grupie I leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach standardowego leczenia uzależnienia, w grupie II leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem z uwzględnieniem sesji terapii behawioralnej prowadzonej za pomocą interaktywnego programu komputerowego, w grupie III leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem z uwzględnieniem sesji terapii behawioralnej przy udziale terapeuty w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [59].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa I Buprenorfina/nalokson (standardowe leczenie) N=34 [średnia ± SE (SD)^]	Grupa II Buprenorfina/nalokson (leczenie z udziałem programu komputerowego) N=34 [średnia ± SE (SD)^]	MD [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
Ocena jakości przymierza terapeutycznego dokonana przez uczestników	4,74±0,05 (0,29)	4,86±0,05 (0,29)	-0,12 [-0,26; 0,02]	>0,05	-
	Grupa I Buprenorfina/nalokson (standardowe leczenie) N=34 [średnia ± SE (SD)^]	Grupa III Buprenorfina/nalokson (leczenie z udziałem terapeuty) N=30 [średnia ± SE (SD)^]	MD [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
	4,74±0,05 (0,29)	4,84±0,04 (0,23)	-0,10 [-0,22; 0,02]	>0,05	-
	Grupa II Buprenorfina/nalokson (leczenie z udziałem programu komputerowego) N=34 [średnia ± SE (SD)^]	Grupa III Buprenorfina/nalokson (leczenie z udziałem programu komputerowego) N=30 [średnia ± SE (SD)^]	MD [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
	4,86±0,05 (0,29)	4,84±0,04 (0,23)	0,02 [-0,10; 0,14]	>0,05	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ wartości SE przeliczono na wartości SD w celu obliczenia parametru MD za pomocą wzoru: $SD = SE \times \sqrt{N}$.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) między porównywanymi grupami: grupą I vs grupą II, grupą I vs grupą III, grupą II vs grupą III (grupa I leczona połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach standardowego leczenia uzależnienia, grupa II leczona połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach standardowego leczenia uzależnienia uzupełnionego sesjami terapii behawioralnej prowadzonej za pomocą interaktywnego programu komputerowego, grupa III leczona połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach standardowego leczenia uzależnienia uzupełnionego sesjami terapii behawioralnej prowadzonej przy udziale terapeuty) **odnośnie do oceny jakości „przymierza terapeutycznego” pomiędzy uczestnikiem i terapeutą, a dokonaną przez uczestnika badania.**

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami w ocenie uczestników badania dotyczącej jakości „przymierza terapeutycznego” ($p = 0,86$; obliczenia Autorów badania przeprowadzone za pomocą analizy wariancji) [59].

Czas trwania sesji terapeutycznych

W badaniu [59]-[60] oszacowano również czas trwania sesji terapeutycznych [59].

5.4. Analiza kliniczna stosowania produktu łączonego: buprenorfina/nalokson (produkt leczniczy Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie (porównanie bezpośrednie; I linia leczenia)



Tabela 119. Czas trwania sesji terapeutycznych w grupie I leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach standardowego leczenia uzależnienia, w grupie II leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem z uwzględnieniem sesji terapii behawioralnej prowadzonej za pomocą interaktywnego programu komputerowego, w grupie III leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem z uwzględnieniem sesji terapii behawioralnej przy udziale terapeuty w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [59].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa I Buprenorfina/nalokson (standardowe leczenie) N=45 [średnia ± SE (SD)^]	Grupa II Buprenorfina/nalokson (leczenie z udziałem programu komputerowego) N=45 [średnia ± SE (SD)^]	MD [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
Czas trwania sesji terapeutycznych [minuty]	647,00±55,20 (370,39)	264,00±21,50 (144,27)	383,00 [266,86; 499,14]	<0,05	-
	Grupa I Buprenorfina/nalokson (standardowe leczenie) N=45 [średnia ± SE (SD)^]	Grupa III Buprenorfina/nalokson (leczenie z udziałem terapeuty) N=45 [średnia ± SE (SD)^]	MD [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
	647,00±55,20 (370,39)	1198,00±91,60 (614,64)	-551,00 [-760,67; -341; 33]	<0,05	-
	Grupa II Buprenorfina/nalokson (leczenie z udziałem programu komputerowego) N=45 [średnia ± SE (SD)^]	Grupa III Buprenorfina/nalokson (leczenie z udziałem programu komputerowego) N=45 [średnia ± SE (SD)^]	MD [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
264,00±21,50 (144,27)	1198,00±91,60 (614,64)	-934,00 [-1118,46; -749,74]	<0,05	-	

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ wartości SE przeliczono na wartości SD w celu obliczenia parametru MD za pomocą wzoru: $SD=SE \times \sqrt{N}$.

Czas trwania sesji terapeutycznych był istotnie statystycznie krótszy ($p < 0,05$) w grupie II leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach standardowego leczenia uzależnienia uzupełnionego sesjami terapii behawioralnej prowadzonej za pomocą interaktywnego programu komputerowego **w porównaniu do grupy I** leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach standardowego leczenia uzależnienia oraz **do grupy III** leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach standardowego leczenia uzależnienia uzupełnionego sesjami terapii behawioralnej prowadzonej przy udziale terapeuty.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Natomiast, **czas trwania sesji terapeutycznych był istotnie statystycznie dłuższy ($p < 0,05$) w grupie III** leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach standardowego leczenia uzależnienia uzupełnionego sesjami terapii behawioralnej prowadzonej przy udziale terapeuty **w porównaniu do grupy I** leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach standardowego leczenia uzależnienia oraz **do grupy II** leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach standardowego leczenia uzależnienia uzupełnionego sesjami terapii behawioralnej prowadzonej za pomocą interaktywnego programu komputerowego.

Ling et al. 2009 [61], Saleh et al. 2014 [67], Hillhouse et al. 2011 [62], Back et al. 2011 [63], Barbosa-Leiker et al. 2014 [64], McPherson et al. 2013 [65], NCT00078117 [66]

Ukończenie fazy zmniejszania dawki

W ramach badania [61]-[66] oceniano liczbę i odsetek uczestników, którzy ukończyli fazę zmniejszania dawki w poszczególnych grupach [61].

Tabela 120. Liczba i odsetek uczestników, którzy ukończyli fazę zmniejszania dawki w grupie I leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem z 7-dniowym okresem zmniejszania dawki w porównaniu do grupy II leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem z 28-dniowym okresem zmniejszania dawki w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [61].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa I Buprenorfina/nalokson (7 dni zmniejszania dawki) N=255 [n (%)]	Grupa II Buprenorfina/nalokson (28 dni zmniejszania dawki) N=261 [n (%)]	RB [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Ukończenie fazy zmniejszania dawki	202 (79,2)*	172 (65,9)*	1,20 [1,08; 1,34]	<0,05	8 [5; 18]

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Istotnie statystycznie większy ($p < 0,05$) odsetek uczestników badania w grupie I leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem z krótkim okresem odstawiania leku (7 dni) **ukończyło fazę zmniejszania dawki w porównaniu do odsetka uczestników w grupie II** leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem z długim okresem odstawiania leku (28 dni). Obliczenia wskazują, że 1 osoba na 8 leczonych połączeniem buprenorfiny z naloksonem z krótkim okresem odstawiania leku (7 dni), zamiast leczenia z długim okresem odstawiania leku (28 dni), ukończy fazę zmniejszania dawki w okresie obserwacji wynoszącym 4 tygodnie.

Negatywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność narkotyków

W badaniu [61]-[66] oszacowano liczbę i odsetek uczestników, których wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność opiatów oraz innych narkotyków/ leków (amfetaminy,

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



barbituranów, benzodiazepin, kokainy, metamfetaminy, fencyklidyny, marihuany, trójpierścieniowych przeciwdepresantów) były negatywne na zakończenie okresu odstawienia leku oraz po upływie 1 i 3 miesięcy obserwacji [61].

Tabela 121. Liczba i odsetek uczestników, których wyniki testów toksykologicznych moczu były negatywne na obecność opiatów oraz innych narkotyków/leków w grupie I leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem z 7-dniowym okresem zmniejszania dawki w porównaniu do grupy II leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem z 28-dniowym okresem zmniejszania dawki w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [61].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa I Buprenorfina/ nalokson (7 dni zmniejszania dawki) N=255 [n (%)]	Grupa II Buprenorfina/ nalokson (28 dni zmniejszania dawki) N=261 [n (%)]	RB [95% CI]*	Wartość p	NNT [95% CI]*
Negatywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność opiatów	Koniec badania	113 (44,31)	78 (29,89)	1,48 [1,18; 1,87]	<0,05* 0,0007 [^]	7 [5; 17]
	1. miesiąc obserwacji	45 (17,65)	46 (17,62)	1,00 [0,69; 1,45]	>0,05* 0,99 [^]	-
	3. miesiąc obserwacji	31 (12,16)	35 (13,41)	0,91 [0,58; 1,42]	>0,05* 0,67 [^]	-
Negatywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność innych narkotyków/leków	Koniec badania	63 (24,71)	49 (18,77)	1,32 [0,95; 1,83]	>0,05* 0,10 [^]	-
	1. miesiąc obserwacji	28 (10,98)	30 (11,49)	0,96 [0,59; 1,54]	>0,05* 0,85 [^]	-
	3. miesiąc obserwacji	17 (6,67)	24 (9,20)	0,73 [0,40; 1,30]	>0,05* 0,29 [^]	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. [^] wartości p podane w publikacji [61], obliczenia przeprowadzono za pomocą testu Chi².

W grupie I leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem z krótkim okresem odstawiania leku (7 dni) **istotnie statystycznie większy (p<0,05) odsetek uczestników badania miał negatywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność opiatów w porównaniu do odsetka uczestników w grupie II** leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem z długim okresem odstawiania leku (28 dni). Obliczenia wskazują, że 1 osoba na 7 leczonych połączeniem buprenorfiny z naloksonem z krótkim okresem odstawiania leku (7 dni), zamiast leczenia z długim okresem odstawiania leku (28 dni), będzie miała negatywny wynik testu toksykologicznego moczu na obecność opiatów w okresie obserwacji wynoszącym 4 tygodnie.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic (p>0,05) między porównywanymi grupami (grupa I leczona połączeniem buprenorfiny z naloksonem z krótkim okresem odstawiania leku (7 dni) oraz grupa II leczona połączeniem buprenorfiny z naloksonem z długim okresem odstawiania leku (28 dni)) **w odniesieniu do odsetka uczestników z negatywnymi wynikami testów toksykologicznych moczu na obecność opiatów w 1. i 3. miesiącu obserwacji oraz odsetka uczestników z negatywnymi wynikami testów toksykologicznych moczu na obecność innych narkotyków/leków na zakończenie fazy zmniejszania dawki oraz w 1. i 3.**

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



miesiącu obserwacji.

Dodatkowa analiza wykazała, że płeć ($p=0,69$) i rasa ($p=0,21$) nie miały wpływu na uzyskany wynik w zakresie odsetka negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność opiatów [61].

Ocena nasilenia objawów odstawienia oraz głodu narkotykowego

W ramach badania [61]-[66] oceniano nasilenie objawów odstawienia oraz głodu narkotykowego na podstawie skali COWS (ocena nasilenie objawów odstawienia opioidów w zakresie 0 (brak objawów) - 48 (silne objawy) punktów, maksymalny wynik to 48 punktów) – ocena badacza, skali ARSW (ocena nasilenie objawów odstawienia opioidów w zakresie 0 (brak objawów) - 9 (silne objawy) punktów, maksymalny wynik to 144 punktów) – ocena uczestnika i skali VAS (ocena nasilenie objawów głodu narkotykowego i odstawienia oraz w jakim stopniu stosowane leczenie łagodzi objawy w zakresie 0 (brak objawów/ lek pomaga) - 100 (silne objawy/ lek nie pomaga) punktowej linii) w różnym okresie trwania badania oraz obserwacji [61].

Tabela 122. Średnia ocena nasilenia objawów odstawienia i głodu narkotykowego w grupie I leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem z 7-dniowym okresem zmniejszania dawki w porównaniu do grupy II leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem z 28-dniowym okresem zmniejszania dawki w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [61].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa I Buprenorfina/nalokson (7 dni zmniejszania dawki) N=255 [średnia ± SD]	Grupa II Buprenorfina/nalokson (28 dni zmniejszania dawki) N=261 [średnia ± SD]	MD [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
Ocena w skali COWS (badaczy)	Wstępna	8,68±4,21	8,30±3,69	0,38 [-0,30; 1,06]	>0,05* >0,05^	-
	W fazie indukcji	5,01±3,84	4,49±3,09	0,52 [-0,08; 1,12]	>0,05* >0,05^	-
	W okresie randomizacji	0,97±1,38	0,95±1,24	0,02 [-0,21; 0,25]	>0,05* >0,05^	-
	Koniec badania	2,73±3,08	2,53±3,56	0,20 [-0,37; 0,77]	>0,05* >0,05^	-
	1. miesiąc obserwacji	1,58±2,73	0,98±1,64	0,60 [0,21; 0,99]	<0,05* 0,02^	-
	3. miesiąc obserwacji	0,81±1,65	1,22±1,77	-0,41 [-0,71; -0,11]	<0,05* >0,05^	-
Ocena w skali ARWS (uczestników)	Wstępna	62,69±31,67	61,66±32,67	1,03 [-4,52; 6,58]	>0,05* >0,05^	-
	W fazie indukcji	41,06±32,31	37,27±28,60	3,79 [-1,47; 9,05]	>0,05* >0,05^	-
	W okresie randomizacji	10,68±16,03	10,61±15,52	0,07 [-2,65; 2,79]	>0,05* >0,05^	-
	Koniec badania	21,93±25,95	17,96±24,76	3,97 [-0,41; 8,35]	>0,05* >0,05^	-
	1. miesiąc obserwacji	14,99±23,26	13,56±19,50	1,43 [-2,27; 5,13]	>0,05* >0,05^	-
	3. miesiąc obserwacji	11,55±17,76	13,16±17,76	-1,61 [-4,67; 1,45]	>0,05* >0,05^	-
Ocena w skali	Wstępna	71,15±22,55	68,18±25,87	2,99 [-1,20; 7,18]	>0,05*	-

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Analizowany parametr kliniczny		Grupa I Buprenorfina/nalokson (7 dni zmniejszania dawki) N=255 [średnia ± SD]	Grupa II Buprenorfina/nalokson (28 dni zmniejszania dawki) N=261 [średnia ± SD]	MD [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
VAS (uczestników)					>0,05 [^]	
	W fazie indukcji	46,73±30,65	44,33±27,95	2,40 [-2,66; 7,46]	>0,05* >0,05 [^]	-
	W okresie randomizacji	11,58±18,99	13,24±19,97	-1,66 [-5,02; 1,70]	>0,05* >0,05 [^]	-
	Koniec badania	24,50±29,63	23,24±30,29	1,26 [-3,69; 6,21]	>0,05* >0,05 [^]	-
	1. miesiąc obserwacji	25,77±30,61	22,25±28,49	3,52 [-1,58; 8,62]	>0,05* >0,05 [^]	-
	3. miesiąc obserwacji	19,42±27,54	24,26±29,52	-4,84 [-9,77; 0,09]	>0,05* >0,05 [^]	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. [^] wartości p podane w publikacji [61], obliczenia przeprowadzono za pomocą testu t.

W ocenie badaczy istotnie statystycznie ($p < 0,05$) silniejsze objawy odstawienia w 1. miesiącu obserwacji oraz istotnie statystycznie ($p < 0,05$; obliczenia Autorów badania nie wykazały istotnej statystycznie różnicy ($p > 0,05$) między grupami [61]; rozbieżności w wynikach w zakresie istotności statystycznej uzyskanych przez Autorów badania [61]-[66] oraz autorów niniejszego opracowania wynikają z różnic związanych z obliczeniami, w niniejszej analizie przeprowadzono proste porównanie grup w celu obliczenia parametru MD, natomiast Autorzy badania [61]-[66] zastosowali test t) **słabsze objawy odstawienia w 3. miesiącu obserwacji w skali COWS wystąpiły w grupie I leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem z krótkim okresem odstawiania leku (7 dni) **w porównaniu do grupy II** leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem z długim okresem odstawiania leku (28 dni).**

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) między porównywanymi grupami (grupa I leczona połączeniem buprenorfiny z naloksonem z krótkim okresem odstawiania leku (7 dni) oraz grupa II leczona połączeniem buprenorfiny z naloksonem z długim okresem odstawiania leku (28 dni)) **w odniesieniu do: oceny badaczy w zakresie nasilenia objawów odstawienia w skali COWS przy naborze do badania, w fazie indukcji leczenia, w okresie randomizacji oraz po odstawieniu leku (koniec badania) oraz oceny uczestników w zakresie nasilenia objawów odstawienia w skali ARWS i nasilenia objawów głodu narkotykowego, odstawienia oraz w jakim stopniu stosowane leczenie łagodzi objawy w skali VAS przed rozpoczęciem badania oraz przez cały okres trwania badania i obserwacji.**

Stosowanie dodatkowych leków

W badaniu [61]-[66] oszacowano liczbę i odsetek uczestników, którzy stosowali dodatkowe leki w celu zmniejszenia objawów odstawienia w trakcie udziału w badaniu (w okresie od randomizacji do zakończenia fazy zmniejszania dawki leku) w poszczególnych grupach [61].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 123. Liczba i odsetek uczestników, którzy stosowali dodatkowe leki w celu zmniejszenia objawów odstawienia w trakcie udziału w badaniu w grupie I leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem z 7-dniowym okresem zmniejszania dawki w porównaniu do grupy II leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem z 28-dniowym okresem zmniejszania dawki w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [61].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa I Buprenorfina/nalokson (7 dni zmniejszania dawki) N=255 [n (%)]	Grupa II Buprenorfina/nalokson (28 dni zmniejszania dawki) N=261 [n (%)]	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
Stosowanie dodatkowych leków	17 (7)	26 (10)	0,67 [0,37; 1,19]	>0,05	-

* wartości obliczone przez autorów analizy.

W obu porównywanych grupach (w grupie I leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem z krótkim okresem odstawiania leku (7 dni) oraz w grupie II leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem z długim okresem odstawiania leku (28 dni)) **podobny (p>0,05) odsetek uczestników stosował dodatkowe leczenie w celu zmniejszenia objawów odstawienia.**

Najczęściej stosowanymi dodatkowymi lekami były leki przeciwbólowe sprzedawane bez recepty, takie jak: ibuprofen, aspiryna, acetaminofen, oraz leki sprzedawane bez recepty lub na receptę przeciw: nudnościom, bieguncce, bezsenności lub lękowi [61].

W ramach badania [61]-[66] oceniano również średnią liczbę dodatkowych leków stosowanych w celu zmniejszenia objawów odstawienia w trakcie udziału w badaniu (w okresie od randomizacji do zakończenia fazy zmniejszania dawki leku) w poszczególnych grupach [61].

Tabela 124. Średnia liczba dodatkowych leków stosowanych w celu zmniejszenia objawów odstawienia w trakcie udziału w badaniu w grupie I leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem z 7-dniowym okresem zmniejszania dawki w porównaniu do grupy II leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem z 28-dniowym okresem zmniejszania dawki w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [61].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa I Buprenorfina/nalokson (7 dni zmniejszania dawki) N=255 [średnia ± SD]	Grupa II Buprenorfina/nalokson (28 dni zmniejszania dawki) N=261 [średnia ± SD]	MD [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
Liczba dodatkowych leków [n]	1,29±0,69	1,54±0,86	-0,25 [-0,38; -0,12]	<0,05* >0,05^	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ wartości p podane w publikacji [61] (brak danych dotyczących zastosowanego testu statystycznego).

W grupie I leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem z krótkim okresem odstawiania leku (7

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



dni) **uczestnicy stosowali istotnie statystycznie więcej ($p < 0,05$)** [obliczenia Autorów badania nie wykazały istotnej statystycznie różnicy ($p > 0,05$) między grupami [61]; rozbieżności w wynikach w zakresie istotności statystycznej uzyskanych przez Autorów badania [61]-[66] oraz autorów niniejszego opracowania wynikają z różnic związanych z przeprowadzonymi obliczeniami] **dotychczasowych leków w celu zmniejszenia objawów odstawienia w porównaniu do grupy II** leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem z długim okresem odstawiania leku (28 dni).

Ocena zadowolenia z leczenia

W badaniu [61]-[66] uczestnicy oceniali zadowolenie z leczenia, ocena dotyczyła ośrodka leczenia, leku, dodatkowego leczenia, powrotu do zdrowia [61].

Tabela 125. Ocena zadowolenia z leczenia dokonana przez uczestników w grupie I leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem z 7-dniowym okresem zmniejszania dawki w porównaniu do grupy II leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem z 28-dniowym okresem zmniejszania dawki w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [61].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa I Buprenorfina/nalokson (7 dni zmniejszania dawki) N=255 [średnia ± SD]	Grupa II Buprenorfina/nalokson (28 dni zmniejszania dawki) N=261 [średnia ± SD]	MD [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
Ocena zadowolenia z leczenia	Koniec badania	b.d.	b.d.	-	>0,05 [^]	-
	1. miesiąc obserwacji	b.d.	b.d.	-	>0,05 [^]	-
	3. miesiąc obserwacji	8,99±1,82	9,46±1,07	-0,47 [-0,73; -0,21]	<0,05* 0,03 [^]	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. [^] wartości p podane w publikacji [61], obliczenia przeprowadzono za pomocą testu t.

Ocena uczestników badania dotycząca zadowolenia z leczenia była istotnie statystycznie ($p < 0,05$) gorsza w grupie I leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem z krótkim okresem odstawiania leku (7 dni) **w porównaniu do grupy II** leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem z długim okresem odstawiania leku (28 dni) w 3. miesiącu obserwacji.

Brak istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) między porównywanymi grupami (grupa I leczona połączeniem buprenorfiny z naloksonem z krótkim okresem odstawiania leku (7 dni) oraz grupa II leczona połączeniem buprenorfiny z naloksonem z długim okresem odstawiania leku (28 dni)) **w zakresie oceny zadowolenia z leczenia uczestników badania stwierdzona po odstawieniu leków oraz w 1. miesiącu obserwacji** [61].

Dotychczasowe analizy przeprowadzone w ramach badania [61]-[66]

W ramach badania [61]-[66] dodatkowo porównano wyjściową charakterystykę populacji uczestników,

z uwzględnieniem różnic dotyczących płci [63]. Analiza wykazała istotne statystycznie różnice między płciami odnoszące się do stosowanych substancji: więcej kobiet stosowało amfetaminę ($p<0,01$), metamfetaminę ($p<0,01$), fencyklidynę ($p=0,02$), ale więcej mężczyzn stosowało metadon ($p=0,05$) i marihuanę ($p=0,03$). Kobiety oceniły głód narkotykowy jako istotnie statystycznie silniejszy ($p<0,01$) niż mężczyźni, miały również istotnie statystycznie ($p<0,05$) więcej problemów zdrowotnych w czasie trwania badania i w przeszłości w porównaniu do mężczyzn. Analiza wykazała również istotne statystycznie różnice między płciami dotyczące oceny w skali ASI funkcjonowania w różnych dziedzinach życia: mężczyźni mieli więcej problemów ze spożyciem alkoholu ($p<0,01$) oraz z prawem ($p=0,04$), podczas gdy kobiety miały więcej problemów związanych ze stosowaniem narkotyków ($p<0,01$), w pracy ($p<0,01$), w rodzinie ($p<0,01$), ze zdrowiem ($p<0,01$) oraz stanem psychicznym ($p<0,01$) [63].

W ramach badania [61]-[66] dodatkowo oszacowano wpływ wyjściowej charakterystyki uczestników na wysokość skutecznej klinicznie dawki produktu łączonego buprenorfina/nalokson w publikacji [62]. Dane pochodzą z okresu 3 tygodni indukcji produktu łączonego buprenorfina/nalokson i 1 tygodnia stabilizacji jego dawki. Fazę tę ukończyło 516 uczestników: 48 (9,3%) otrzymywało dawkę 8 mg/dobę buprenorfiny, 141 (27,3%) otrzymywało dawkę 8 mg/dobę buprenorfiny, 327 (63,4%) otrzymywało dawkę 8 mg/dobę buprenorfiny, w produkcie łączonym buprenorfina/nalokson. Wysokość dawki leku związana była z:

- wykształceniem uczestników – najniższą dawkę 8 mg/dobę (dawka buprenorfiny) otrzymywało istotnie statystycznie ($p=0,0459$) więcej osób z dłuższym czasem trwania edukacji,
- historią uzależnienia – najniższą dawkę 8 mg/dobę (dawka buprenorfiny) otrzymywało istotnie statystycznie ($p=0,0002$) więcej osób stosujących rzadziej heroinę,
- drogą podania narkotyku – najniższą dawkę 8 mg/dobę (dawka buprenorfiny) otrzymywało istotnie statystycznie ($p=0,031$) więcej osób nieprzyjmujących narkotyków dożylnie,
- wstępną oceną nasilenia objawów odstawienia i głodu narkotykowego – najniższą dawkę 8 mg/dobę (dawka buprenorfiny) otrzymywało istotnie statystycznie więcej osób, które uzyskały niższe wyniki w skali COWS ($p=0,0036$) i VAS ($p=0,0095$) [62].

Stosowanie opioidów mierzono w oparciu o pomiar TES (ang. *Treatment Effectiveness Score*) obliczany jako odsetek negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów dzielony przez liczbę wszystkich zaplanowanych testów. Średni pomiar TES był największy w grupie leczonej najniższą dawką 8 mg/dobę (66%; dawka buprenorfiny), pośredni – w grupie leczonej dawką 16 mg/dobę (53%; dawka buprenorfiny) i najmniejszy w grupie leczonej dawką 24 mg/dobę (42%; dawka buprenorfiny). Istotnie statystycznie różnice ($p<0,05$) w średnim pomiarze TES wykazano między grupą leczoną dawką 8 mg/dobę (dawka buprenorfiny) i grupą leczoną dawką 24 mg/dobę

(dawka buprenorfiny) oraz między grupą leczoną dawką 16 mg/dobę (dawka buprenorfiny) i grupą leczoną dawką 24 mg/dobę (dawka buprenorfiny) [62].

Istotny statystycznie związek wykazano między dawką leku i nasileniem objawów odstawienia i głodu narkotykowego mierzonych za pomocą skali COWS ($p < 0,0001$), skali ARWS ($p < 0,0001$) i skali VAS ($p < 0,0001$) - silniejsze objawy odstawienia i głodu narkotykowego wiązały się z większą dawką leku [68].

W ramach publikacji [70] oceniano wiarygodność pomiarów uzyskiwanych z zastosowaniem skali ARSW. Natomiast, w publikacji [71] oceniano wiarygodność różnych metod radzenia sobie z brakującymi danymi. W publikacji [67] opisano model matematyczny, analizujący ogólne zachowanie osoby uzależnionej i jego związek z prawdopodobieństwem ujemnej próby na obecność opioidów w moczu.

Miotto et al. 2012 [67], Cunningham-Rathner et al. 2001 [68]

Kontynuacja leczenia

W ramach badania [67]-[68] w poszczególnych grupach oceniano liczbę i odsetek uczestników, którzy kontynuowali leczenie w 9. i 20. tygodniu trwania badania [67] oraz w 12. i w 24. tygodniu trwania badania [68] i średni czas kontynuowania leczenia [67].

Tabela 126. Średnia liczba i odsetek uczestników, którzy kontynuowali leczenie w grupie I leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w standardowym programie leczenia uzależnienia od narkotyków z uwzględnieniem indywidualnego poradnictwa, w grupie II leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w programie zapobiegania nawrotowi do uzależnienia uwzględniającemu dodatkowe wsparcie psychoterapeutyczne w ramach grupowej terapii poznawczo-behawioralnej, w grupie III leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w prywatnym ośrodku leczenia uzależnienia w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w 12. i 24. tygodniu [68] oraz w 9. i 20. tygodniu [67].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa I Buprenorfina/nalokson (standardowy program) [n (%)]	Grupa II Buprenorfina/nalokson (intensywny program) [n (%)]	RB [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]†
Kontynuacja leczenia	9. tydzień	15*/28 (53,57)	18*/33 (54,55)	0,98 [0,61; 1,56]	>0,05	-
	12. tydzień	11*/29 (38)	18*/33 (55)	0,70 [0,39; 1,19]	>0,05	-
	20. tydzień	6*/28 (21,43)	17*/33 (51,52)	0,42 [0,19; 0,86]	<0,05	4 [2; 18]
	24. tydzień	4*/29 (14)	16*/33 (48)	0,28 [0,11; 0,69]	<0,05	3 [2; 9]
		Grupa I Buprenorfina/nalokson (standardowy)	Grupa III Buprenorfina/nalokson (prywatny ośrodek)	RB [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



		program [n (%)]	[n (%)]			
9. tydzień		15*/28 (53,57)	13*/33 (39,39)	1,36 [0,79; 2,37]	>0,05	-
12. tydzień		11*/29 (38)	13*/33 (39)	0,96 [0,51; 1,79]	>0,05	-
20. tydzień		6*/28 (21,43)	11*/33 (33,33)	0,64 [0,27; 1,45]	>0,05	-
24. tydzień		4*/29 (14)	10*/33 (30)	0,46 [0,16; 1,21]	>0,05	-
		Grupa II Buprenorfina/nalokson (intensywny program) [n (%)]	Grupa III Buprenorfina/nalokson (prywatny ośrodek) [n (%)]	RB [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
9. tydzień		18*/33 (54,55)	13*/33 (39,39)	1,38 [0,83; 2,38]	>0,05	-
12. tydzień		18*/33 (55)	13*/33 (39)	1,38 [0,83; 2,38]	>0,05	-
20. tydzień		17*/33 (51,52)	11*/33 (33,33)	1,55 [0,88; 2,82]	>0,05	-
24. tydzień		16*/33 (48)	10*/33 (30)	1,60 [0,87; 3,03]	>0,05	-

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Istotnie statystycznie mniejszy ($p < 0,05$) odsetek uczestników w grupie I leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach standardowego programu terapii uzależnienia od narkotyków z uwzględnieniem indywidualnego poradnictwa **kontynuował leczenie w porównaniu do odsetka uczestników w grupie II** leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach programu zapobiegania nawrotowi do uzależnienia uwzględniającemu dodatkowe wsparcie psychoterapeutyczne w formie grupowej terapii poznawczo-behawioralnej **w 20. i w 24. tygodniu leczenia**. Obliczenia wykazały, że 1 osoba na 4 lub 3 leczone połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach standardowego programu terapii uzależnienia od narkotyków, zamiast leczenia w ramach programu zapobiegania nawrotowi do uzależnienia uwzględniającemu dodatkowe wsparcie psychoterapeutyczne, nie będzie kontynuowała leczenia w okresie obserwacji wynoszącym 20 lub 24 tygodnie.

Nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między grupą I i grupą III oraz między grupą II i grupą III (grupa I leczona w standardowym programie terapii uzależnienia od narkotyków z uwzględnieniem indywidualnego poradnictwa, grupa II leczona w programie zapobiegania nawrotowi do uzależnienia uwzględniającemu dodatkowe wsparcie psychoterapeutyczne w postaci grupowej terapii poznawczo-behawioralnej, grupa III leczona w prywatnym ośrodku terapii uzależnienia) w odsetku uczestników kontynuujących leczenie w 9., 12., 20. oraz w 24. tygodniu trwania badania. **Istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic** w odsetku uczestników kontynuujących leczenie **nie stwierdzono** również między grupą I i grupą II w 9. i w 12. tygodniu leczenia.

W 20. i w 24. tygodniu leczenia analiza wykazała istotną statystycznie ($p = 0,05$ i $p = 0,02$; obliczenia

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Autorów badania przeprowadzone za pomocą testu Chi²) różnicę między porównywanymi grupami [67]-[68]. W 9. tygodniu leczenia analiza nie wykazała istotnej statystycznie ($p=0,39$; obliczenia Autorów badania przeprowadzone za pomocą testu Chi²) różnicy między porównywanymi grupami [67].

Tabela 127. Średni czas kontynuowania leczenia przez uczestników badania w grupie I leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w standardowym programie leczenia uzależnienia od narkotyków z uwzględnieniem indywidualnego poradnictwa, w grupie II leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w programie zapobiegania nawrotowi do uzależnienia uwzględniającemu dodatkowe wsparcie psychoterapeutyczne w ramach grupowej terapii poznawczo-behawioralnej, w grupie III leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w prywatnym ośrodku leczenia uzależnienia w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [67].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa I Buprenorfina/nalokson (standardowy program) N=28 Średnia ± SD	Grupa II Buprenorfina/nalokson (intensywny program) N=33 Średnia ± SD	MD [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
Czas kontynuowania leczenia	13,96 ± 14,96	24,85 ± 22,09	-10,89 [-20,54; -1,24]	<0,05	-
	Grupa I Buprenorfina/nalokson (standardowy program) N=28 Średnia ± SD	Grupa III Buprenorfina/nalokson (prywatny ośrodek) N=33 Średnia ± SD	MD [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
	13,96 ± 14,96	18,52 ± 21,77	-4,56 [-14,11; 4,99]	>0,05	-
	Grupa II Buprenorfina/nalokson (intensywny program) N=33 Średnia ± SD	Grupa III Buprenorfina/nalokson (prywatny ośrodek) N=33 Średnia ± SD	MD [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
	24,85 ± 22,09	18,52 ± 21,77	6,33 [-4,25; 16,91]	>0,05	-

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Nie wykazano istotnej statystycznie ($p>0,05$) różnicy między grupą I leczoną w standardowym programie terapii uzależnienia od narkotyków z uwzględnieniem indywidualnego poradnictwa i grupą III leczoną w prywatnym ośrodku terapii uzależnienia oraz między grupą II leczoną w programie zapobiegania nawrotowi do uzależnienia uwzględniającemu dodatkowe wsparcie psychoterapeutyczne w postaci grupowej terapii poznawczo-behawioralnej i grupą III leczoną w prywatnym ośrodku terapii uzależnienia w odniesieniu do średniego czasu kontynuowania leczenia.

Natomiast, **w grupie I** leczonej w standardowym programie terapii uzależnienia od narkotyków z uwzględnieniem indywidualnego poradnictwa **średni czas kontynuowania leczenia był istotnie statystycznie ($p<0,05$) krótszy w porównaniu do grupy II** leczonej w programie zapobiegania nawrotowi do uzależnienia uwzględniającemu dodatkowe wsparcie psychoterapeutyczne w postaci grupowej terapii poznawczo-behawioralnej.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Ponadto, wykazano istotną statystycznie ($p < 0,00$) pozytywną zależność między średnim czasem kontynuowania leczenia i proporcją negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu w stosunku do zaplanowanych testów; współczynnik korelacji oszacowano na 0,48 w 9. tygodniu trwania badania i na 0,58 w 20. tygodniu trwania badania [67]. Istotną statystycznie ($p < 0,05$) pozytywną zależność między średnim czasem kontynuowania leczenia i proporcją negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu w stosunku do zaplanowanych testów wykazano w przypadku grupy II i III; współczynnik korelacji oszacowano na 0,59 ($p = 0,00$) i na 0,43 ($p = 0,01$), ale nie w grupie I - współczynnik korelacji oszacowano na 0,29 ($p = 0,12$) w 9. tygodniu trwania badania. Natomiast, w 20. tygodniu trwania badania istotną statystycznie ($p < 0,05$) pozytywną zależność między średnim czasem kontynuowania leczenia a proporcją negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu w stosunku do zaplanowanych testów wykazano w przypadku wszystkich analizowanych grup: w grupie I współczynnik korelacji oszacowano na 0,42 ($p = 0,03$), w grupie II współczynnik korelacji oszacowano na 0,72 ($p < 0,00$), a w grupie III współczynnik korelacji oszacowano na 0,50 ($p = 0,00$) [67].

Ukończenie udziału w badaniu

W ramach badania [67]-[68] oceniano liczbę i odsetek uczestników w poszczególnych grupach, którzy ukończyli udział w badaniu [67].

Tabela 128. Liczba i odsetek uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu w grupie I leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w standardowym programie leczenia uzależnienia od narkotyków z uwzględnieniem indywidualnego poradnictwa, w grupie II leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w programie zapobiegania nawrotowi do uzależnienia uwzględniającemu dodatkowe wsparcie psychoterapeutyczne w ramach grupowej terapii poznawczo-behawioralnej, w grupie III leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w prywatnym ośrodku leczenia uzależnienia w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [67].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa I Buprenorfina/nalokson (standardowy program) [n (%)]	Grupa II Buprenorfina/nalokson (intensywny program) [n (%)]	RB [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
Ukończenie udziału w badaniu	2/28 (7,1*)	12/33 (36,4*)	0,20 [0,05; 0,69]	<0,05	4 [3; 12]
	Grupa I Buprenorfina/nalokson (standardowy program) [n (%)]	Grupa III Buprenorfina/nalokson (prywatny ośrodek) [n (%)]	RB [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
	2/28 (7,1*)	10/33 (30,3*)	0,24 [0,06; 0,85]	<0,05	5 [3; 30]
	Grupa II Buprenorfina/nalokson (intensywny program) [n (%)]	Grupa III Buprenorfina/nalokson (prywatny ośrodek) [n (%)]	RB [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]
	12/33 (36,4*)	10/33 (30,3*)	1,20 [0,61; 2,39]	>0,05	-

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Istotnie statystycznie mniejszy ($p < 0,05$) odsetek uczestników w grupie I leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach standardowego programu terapii uzależnienia od narkotyków z uwzględnieniem indywidualnego poradnictwa **ukończył udział w badaniu w porównaniu do odsetka uczestników w grupie II** leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach programu zapobiegania nawrotowi do uzależnienia uwzględniającemu dodatkowe wsparcie psychoterapeutyczne w formie grupowej terapii poznawczo-behawioralnej i **w grupie III** leczonej w prywatnym ośrodku terapii uzależnienia. Obliczenia wykazały, że 1 osoba na 4 lub 5 leczone połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach standardowego programu terapii uzależnienia od narkotyków, zamiast leczenia w ramach programu zapobiegania nawrotowi do uzależnienia uwzględniającemu dodatkowe wsparcie psychoterapeutyczne lub w ramach leczenia w prywatnym ośrodku terapii uzależnienia, nie ukończy udziału w badaniu w okresie obserwacji wynoszącym 52 tygodnie.

Nie wykazano istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy między grupą II i grupą III w odniesieniu do odsetka uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu w okresie obserwacji wynoszącym 52 tygodnie.

Powodami przerwania udziału w badaniu był brak zainteresowania dalszym leczeniem z zastosowaniem produktu łączonego buprenorfina/nalokson (12/26 uczestników), 5 osób straciło zainteresowanie już 1. dnia, 4 osoby nie stosowały się do zaplanowanych spotkań w ramach terapii, u 2 uczestników wystąpiły problemy zdrowotne (niezwiązane ze stosowaniem produktu łączonego buprenorfina/nalokson), 2 osoby osadzono w więzieniu, 3 uczestników poddało się detoksyfikacji, 1 osoba trafiła do szpitala z powodu zaburzeń psychicznych, u 2 uczestników stopniowo zredukowano dawkę leku po 98 i 182 dniach terapii [67].

Stosowanie opioidów

W ramach badania [67]-[68] w poszczególnych grupach oceniano stosowanie opioidów na podstawie negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu w 9. i 20. tygodniu trwania badania [67].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 129. Stosowanie opioidów przez uczestników badania w grupie I leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w standardowym programie leczenia uzależnienia od narkotyków z uwzględnieniem indywidualnego poradnictwa, w grupie II leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w programie zapobiegania nawrotowi do uzależnienia uwzględniającemu dodatkowe wsparcie psychoterapeutyczne w ramach grupowej terapii poznawczo-behawioralnej, w grupie III leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w prywatnym ośrodku leczenia uzależnienia w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w 9. i 20. tygodniu trwania badania [67].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa I Buprenorfina/ nalokson (standardowy program) N=28 Średnia ± SD	Grupa II Buprenorfina/ nalokson (intensywny program) N=33 Średnia ± SD	Grupa III Buprenorfina/ nalokson (prywatny ośrodek) N=33 Średnia ± SD	MD [95% CI]	Wartość p [^]	NNT/NNH [95% CI]
Stosowanie opioidów	9. tydzień	0,21 ± 0,26	0,29 ± 0,35	0,16 ± 0,22	-	0,15	-
	20. tydzień	0,22 ± 0,27	0,33 ± 0,37	0,17 ± 0,24	-	0,08	-

[^] wartości obliczone w publikacji [67], z zastosowaniem testu sumy rang Wilcoxona. Brak możliwości obliczenia parametru MD ze względu na zastosowanie wskaźnika efektywności leczenia (ang. *Treatment Effectiveness Score*) do obliczenia proporcji negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu.

Nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między porównywanymi grupami (grupa I leczona w standardowym programie leczenia uzależnienia od narkotyków z uwzględnieniem indywidualnego poradnictwa, grupa II leczona w programie zapobiegania nawrotowi do uzależnienia uwzględniającemu dodatkowe wsparcie psychoterapeutyczne w postaci grupowej terapii poznawczo-behawioralnej, grupa III leczona w prywatnym ośrodku terapii uzależnienia) w zakresie odsetka negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów wśród uczestników w 9. oraz w 20. tygodniu trwania badania [67]. Stwierdzono jedynie istnienie trendu w zakresie większego odsetka negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów wśród uczestników leczonych w ramach programu zapobiegania nawrotowi do uzależnienia uwzględniającemu dodatkowe wsparcie psychoterapeutyczne (grupa II) [68].

Średnia dawka produktu łączonego buprenorfina/nalokson

W ramach badania [67]-[68] oceniano średnią dawkę produktu łączonego buprenorfina/nalokson stosowaną w poszczególnych grupach [67].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 130. Średnia dawka produktu łączonego buprenorfina/nalokson stosowana przez uczestników badania w grupie I leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w standardowym programie leczenia uzależnienia od narkotyków z uwzględnieniem indywidualnego poradnictwa, w grupie II leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w programie zapobiegania nawrotowi do uzależnienia uwzględniającemu dodatkowe wsparcie psychoterapeutyczne w ramach grupowej terapii poznawczo-behawioralnej, w grupie III leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w prywatnym ośrodku leczenia uzależnienia w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [67].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa I Buprenorfina/nalokson (standardowy program) N=28 Średnia ± SD	Grupa II Buprenorfina/nalokson (intensywny program) N=33 Średnia ± SD	MD [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
Dawka buprenorfiny w produkcie łączonym buprenorfina/nalokson	21,92 ± 2,96	20,97 ± 3,63	0,95 [-0,73; 2,63]	>0,05	-
	Grupa I Buprenorfina/nalokson (standardowy program) N=28 Średnia ± SD	Grupa III Buprenorfina/nalokson (prywatny ośrodek) N=33 Średnia ± SD	MD [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
	21,92 ± 2,96	18,10 ± 4,80	3,82 [1,77; 5,87]	<0,05	-
	Grupa II Buprenorfina/nalokson (intensywny program) N=33 Średnia ± SD	Grupa III Buprenorfina/nalokson (prywatny ośrodek) N=33 Średnia ± SD	MD [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
	20,97 ± 3,63	18,10 ± 4,80	2,87 [0,82; 4,92]	<0,05	-

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszą średnią dawkę buprenorfiny w produkcie łączonym buprenorfina/nalokson przepisano uczestnikom z grupy III leczonej w prywatnym ośrodku terapii uzależnienia w porównaniu do grupy I leczonej w standardowym programie terapii uzależnienia od narkotyków z uwzględnieniem indywidualnego poradnictwa i grupy II leczonej w programie zapobiegania nawrotowi do uzależnienia uwzględniającemu dodatkowe wsparcie psychoterapeutyczne w postaci grupowej terapii poznawczo-behawioralnej.

Ponadto, wykazano istotną statystycznie ($p = 0,00$) negatywną zależność między średnią dawką produktu łączonego buprenorfina/nalokson przepisywaną uczestnikom badania i proporcją negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu w stosunku do zaplanowanych testów; współczynnik korelacji oszacowano na -0,40 w 9. tygodniu trwania badania i na -0,41 w 20. tygodniu trwania badania [67].

Liczba i czas trwania odbytych sesji terapeutycznych

W ramach badania [67]-[68] w poszczególnych grupach oceniano liczbę oraz czas trwania odbytych sesji terapeutycznych [67].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 131. Średni czas trwania leczenia psychoterapeutycznego uczestników badania w grupie I leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w standardowym programie leczenia uzależnienia od narkotyków z uwzględnieniem indywidualnego poradnictwa, w grupie II leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w programie zapobiegania nawrotowi do uzależnienia uwzględniającemu dodatkowe wsparcie psychoterapeutyczne w ramach grupowej terapii poznawczo-behawioralnej, w grupie III leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w prywatnym ośrodku leczenia uzależnienia w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [67].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa I Buprenorfina/ nalokson (standardowy program) N=28 Średnia [mediana]	Grupa II Buprenorfina/ nalokson (intensywny program) N=33 Średnia [mediana]	Grupa III Buprenorfina/ nalokson (prywatny ośrodek) N=33 Średnia [mediana]	MD [95% CI]	Wartość p [^]	NNT/NNH [95% CI]
Liczba sesji terapeutycznych	8,91 [7]	6,13 [6]	7,06 [5]	-	0,53	-
Czas trwania sesji terapeutycznych [minuty]	17,49 [16,25]	30,0 [30]	35,98 [30,0]	-	<0,00	-

* wartości obliczone w publikacji [67], z zastosowaniem testu sumy rang Wilcoxon'a. Brak możliwości obliczenia parametru MD z powodu braku wartości SD/SE.

Nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między porównywanymi grupami (grupa I leczona w standardowym programie terapii uzależnienia od narkotyków z uwzględnieniem indywidualnego poradnictwa, grupa II leczona w programie zapobiegania nawrotowi do uzależnienia uwzględniającemu dodatkowe wsparcie psychoterapeutyczne w postaci grupowej terapii poznawczo-behawioralnej, grupa III leczona w prywatnym ośrodku terapii uzależnienia) w zakresie liczby odbytych sesji terapeutycznych. **Istotną statystycznie ($p < 0,05$) różnicę między porównywanymi grupami wykazano w odniesieniu do czasu trwania sesji terapeutycznych**, najdłuższe sesje odbywały się w grupie III, niewiele krótsze w grupie II, a najkrótsze sesje odbywały się w grupie I.

Ponadto, wykazano istotną statystycznie ($p = 0,02$) pozytywną zależność między średnim czasem kontynuowania leczenia i średnią liczbą odbytych sesji terapeutycznych; współczynnik korelacji oszacowano na 0,31 [67]. Istotną statystycznie ($p = 0,05$) pozytywną zależność wykazano również między średnią liczbą odbytych sesji terapeutycznych i proporcją negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu w stosunku do zaplanowanych testów w 20. tygodniu trwania badania; współczynnik korelacji oszacowano na 0,26 [67].

Blondell et al. 2010 [69], NCT00552578 [70]-[71]

Ryzyko przerwania leczenia

W badaniu [69]-[71] oceniano liczbę i odsetek uczestników, którzy przerwali leczenie ogółem oraz z

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



powodu braku skuteczności [69].

Tabela 132. Liczba i odsetek uczestników, którzy przegrali leczenie w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w stałej dawce w ramach leczenia podtrzymującego w porównaniu do grupy kontrolnej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w stopniowo zmniejszanej dawce w ramach detoksyfikacji w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [69].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Buprenorfina/nalokson (leczenie podtrzymujące) N=6 [n (%)]	Grupa kontrolna Buprenorfina/nalokson (detoksyfikacja) N=6 [n (%)]	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Przerwanie leczenia (ogółem)	1 (16,7)*	6 (100)*	0,17 [0,03; 0,67]	<0,05	2 [2; 13]
Przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności	0 (0)*	5 (83,3)*	Peto OR=0,04 [0,01; 0,39]	<0,05	2 [2; 4]

* wartości obliczone przez autorów analizy. W przypadku nie wystąpienia określonego punktu końcowego w jednej z grup, wyniki obliczono za pomocą Peto OR.

Istotnie statystycznie mniejszy ($p < 0,05$) odsetek uczestników w grupie badanej leczonej stałą dawką buprenorfiny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem w ramach leczenia podtrzymującego **przerwał leczenie ogółem oraz z powodu braku skuteczności w porównaniu do grupy kontrolnej** leczonej stopniowo zmniejszaną dawką buprenorfiny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem w ramach detoksyfikacji. Parametr NNT wyniósł 2 co oznacza, że 1 uczestnik na 2 leczonych stałą dawką buprenorfiny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem w ramach leczenia podtrzymującego, zamiast leczenia stopniowo zmniejszaną dawką buprenorfiny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem w ramach detoksyfikacji, nie przerwie leczenia ogółem oraz z powodu braku skuteczności w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy.

W grupie kontrolnej 5 uczestników przerwało leczenie połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach detoksyfikacji i rozpoczęło leczenie stałą dawką buprenorfiny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem w ramach leczenia podtrzymującego, 1 uczestnik przerwał leczenie, powrócił do uzależnienia i utracił z nim kontakt. W grupie badanej 1 uczestnik przerwał leczenie połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach leczenia podtrzymującego z powodu kosztów leczenia [69].

Ukończenie udziału w badaniu

W ramach badania [69]-[71] oszacowano liczbę i odsetek uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu, zdefiniowany jako ukończenie udziału w badaniu z uwzględnieniem dawkowania buprenorfiny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem według protokołu (stała dawka vs stopniowo redukowana dawka) [69], [71].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 133. Liczba i odsetek uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w stałej dawce w ramach leczenia podtrzymującego w porównaniu do grupy kontrolnej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w stopniowo zmniejszanej dawce w ramach detoksyfikacji w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [69], [71].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Buprenorfina/nalokson (leczenie podtrzymujące) N=6 [n (%)]	Grupa kontrolna Buprenorfina/nalokson (detoksyfikacja) N=6 [n (%)]	RB [95% CI]*	Wartość p	NNT [95% CI]*
Ukończyli udział w badaniu	5 (83,3)*	0 (0)*	23,17 [2,57; 208,60]	<0,05* 0,015^	2 [2; 4]

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ wartość p podana w publikacjach [69], [71], obliczenia przeprowadzono z zastosowaniem testu Fisher'a.

Analiza wykazała, że istotnie statystycznie większy ($p < 0,05$) odsetek uczestników w grupie badanej leczonej stałą dawką buprenorfiny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem w ramach leczenia podtrzymującego **ukończyło udział w badaniu w porównaniu do grupy kontrolnej leczonej stopniowo zmniejszaną dawką buprenorfiny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem w ramach detoksyfikacji. Parametr NNT wyniósł 2 co oznacza, że 1 uczestnik na 2 leczonych stałą dawką buprenorfiny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem w ramach leczenia podtrzymującego, zamiast leczenia stopniowo zmniejszaną dawką buprenorfiny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem w ramach detoksyfikacji ukończy udział w badaniu w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy.**

Powrót do stosowania opioidów

W badaniu [69]-[71] oszacowano liczbę i odsetek uczestników, którzy powrócili do stosowania opioidów, co określono w oparciu o informacje pochodzące od uczestników, jak i wyniki testów toksykologicznych moczu [69], [71].

Tabela 134. Liczba i odsetek uczestników, którzy powrócili do stosowania opioidów w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w stałej dawce w ramach leczenia podtrzymującego w porównaniu do grupy kontrolnej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w stopniowo zmniejszanej dawce w ramach detoksyfikacji w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [71].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Buprenorfina/nalokson (leczenie podtrzymujące) N=5 [n (%)]	Grupa kontrolna Buprenorfina/nalokson (detoksyfikacja) N=5 [n (%)]	RR [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
Powrót do stosowania opioidów	4 (80)*	2 (40)*	2,00 [0,69; 7,11]	>0,05* 0,523^	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ wartość p podana w publikacji [71], obliczenia przeprowadzono z zastosowaniem testu Fisher'a.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Brak istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) między porównywanymi grupami (grupą badaną leczoną stałą dawką buprenorfiny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem w ramach leczenia podtrzymującego oraz grupą kontrolną leczoną stopniowo zmniejszaną dawką buprenorfiny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem w ramach detoksyfikacji) **w odniesieniu do odsetka uczestników, którzy powrócili do stosowania opioidów.**

Ocena jakości życia

W badaniu [69]-[71] uczestnicy, którzy ukończyli udział w badaniu, ocenili jakość życia w porównaniu do oceny wstępnej sprzed rozpoczęcia leczenia [71].

Tabela 135. Liczba i odsetek uczestników, którzy stwierdzili poprawę jakości życia w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w stałej dawce w ramach leczenia podtrzymującego w porównaniu do grupy kontrolnej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w stopniowo zmniejszanej dawce w ramach detoksyfikacji w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [71].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Buprenorfina/nalokson (leczenie podtrzymujące) N=5 [n (%)]	Grupa kontrolna Buprenorfina/nalokson (detoksyfikacja) N=5 [n (%)]	RB [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
Poprawa jakości życia	4 (80)*	4 (80)*	1,00 [0,44; 2,26]	>0,05	-

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) między porównywanymi grupami (grupą badaną leczoną stałą dawką buprenorfiny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem w ramach leczenia podtrzymującego oraz grupą kontrolną leczoną stopniowo zmniejszaną dawką buprenorfiny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem w ramach detoksyfikacji) **odnośnie do odsetka uczestników, którzy uznali, że nastąpiła poprawa jakości ich życia.**

Spośród 10 uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu 8 osób stosowało połączenie buprenorfiny z naloksonem w ramach leczenia podtrzymującego, 6 osób zgłosiło poprawę w zakresie kontroli bólu i fizycznego funkcjonowania, a 4 osoby odnotowały nasilenie bólu. Ponadto, 5 uczestników rozpoczęło terapię z doradcą w zakresie leczenia uzależnienia, a 5 uczestników rozpoczęło terapię behawioralną z zakresu radzenia sobie z bólem, jednak tylko 4 uczestników (po 2 osoby z każdej grupy) kontynuowało terapię [69].

Dodatkowe analizy przeprowadzone w ramach badania [69]-[71]

Uczestnicy stosujący kokainę (N=4) zgłosili nasilenie bólu w przeciwieństwie do uczestników niestosujących kokainy (N=6), a różnica okazała się istotna statystycznie ($p=0,005$). Dwoje

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



uczestników stosujących kokainę powróciło do leczenia bólu opioidami, ponieważ uważali, że są skuteczniejsze od połączenia buprenorfiny z naloksonem [69].

Stosowana w leczeniu dawka buprenorfiny w połączeniu z naloksonem

W ramach badania [69]-[71] uczestnicy otrzymywali buprenorfinę w średniej dawce wynoszącej 7,5 mg/dobę (zakres: 6-16 mg/dobę) w połączeniu buprenorfiny z naloksonem w czasie zwolnienia ich ze szpitala oraz w średniej dawce wynoszącej 9,8 mg/dobę (zakres: 4-16 mg/dobę) z końcem 4. tygodnia obserwacji.

Lucas et al. 2012 [72], Sugarman et al. 2011 [73], NCT00270257 [74]

W ramach badania [72]-[74] oceniono czy konieczność przejścia przez potencjalnego uczestnika badania testu, dotyczącego zrozumienia celu i metod badania jest dla niego problematyczna. Analiza wykazała, że 97% uczestników uważa, że test jest dobrą metodą określenia, czy uczestnik rozumie znaczenie swojego udziału w badaniu oraz, że wypełnienie testu nie sprawiło im większego problemu. Jedynie 6% uczestników odczuwało presję, 5% - niepokój, 5% - znużenie, 5% - gotowość, a w sumie 13% uczestników nie uznało uzupełnienia testu za łatwe [74].

Fiellin et al. 2013 [75], Cutter et al. 2010 [76]

Odbyte wizyty kontrolne

W ramach badania [75]-[76] oszacowano liczbę wizyt kontrolnych odbytych przez uczestników badania [75].

Tabela 136. Liczba wizyt kontrolnych w ośrodku odbytych przez uczestników badania w grupie I leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson z uzupełniającą terapią behawioralno-poznawczą w porównaniu do grupy II otrzymującej produkt łączony buprenorfinę/nalokson w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [75].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa I Buprenorfina/nalokson + terapia behawioralno- poznawcza N=70 [średnia±SD]	Grupa II Buprenorfina/nalokson N=71 [średnia±SD]	MD [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
Odbyte wizyty kontrolne w ośrodku	4,6±2,4	5,9±2,4	-1,3 [-2,09; -0,51]	<0,05* 0,002^	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ wartości podane w publikacji [75], brak danych jaki test statystyczny zastosowano do obliczeń.

Liczba wizyt kontrolnych odbytych w ośrodku przez uczestników badania z grupy I leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson z uzupełniającą terapią

behawioralno-poznawczą była istotnie statystycznie ($p<0,05$) mniejsza w porównaniu do grupy II leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson.

Uczestnicy badania z grupy I wzięli udział w średnio 6,7 (SD: 3,3) sesjach terapeutycznych behawioralno-poznawczych spośród 12 możliwych [75]. Wyniki wstępne wykazały istotną statystycznie korelację między uczestnictwem w sesjach terapeutycznych behawioralno-poznawczych i kontynuacją udziału w badaniu (retencją; $p<0,001$; dane Autorów publikacji) i czasem trwania abstynencji od opioidów w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia ($r=0,30$; $p<0,001$; dane Autorów publikacji) i w ciągu kolejnych 12 tygodni leczenia ($r=0,48$; $p<0,001$; dane Autorów publikacji) [76].

Stosowanie opioidów

W obu grupach doszło do redukcji w średniej liczbie dni, w czasie których uczestnicy badania stosowali opioidy: z 5,3 dnia w ciągu tygodnia [95% CI: 5,1; 5,5 dnia] przed rozpoczęciem leczenia do 0,8 dnia [95% CI: 0,6; 1,0 dnia] w fazie indukcji leczenia i 0,6 dnia [95% CI: 0,4; 0,8 dnia] w pierwszej połowie fazy leczenia podtrzymującego (pierwsze 12 tygodni) i 0,4 dnia [95% CI: 0,1; 0,6 dnia] w drugiej połowie fazy leczenia podtrzymującego (kolejne 12 tygodni). Redukcja okazała się istotna statystycznie ($p<0,001$; dane Autorów publikacji) między fazą indukcji leczenia i fazą podtrzymującą. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w między porównywanymi grupami (grupa I leczona produktem łączonym buprenorfina/nalokson z uzupełniającą terapią behawioralno-poznawczą vs grupa II leczona produktem łączonym buprenorfina/nalokson; $p=0,96$; dane Autorów publikacji) oraz istotnej statystycznie interakcji między porównywanymi grupami i czasem trwania leczenia ($p=0,44$; dane Autorów publikacji) [75]. Ze względu na brak danych liczbowych nie było możliwości przeprowadzenia obliczeń przez autorów analizy.

Podobne wyniki uzyskano w przypadku maksymalnego czasu abstynencji od opioidów. Wykazano istotne statystycznie ($p<0,001$; dane Autorów publikacji) wydłużenie okresu abstynencji wraz z upływem czasu trwania badania i leczenia. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w między porównywanymi grupami (grupa I leczona produktem łączonym buprenorfina/nalokson z uzupełniającą terapią behawioralno-poznawczą vs grupa II leczona produktem łączonym buprenorfina/nalokson; $p=0,84$; dane Autorów publikacji) oraz istotnej statystycznie interakcji między porównywanymi grupami i czasem trwania leczenia ($p=0,11$; dane Autorów publikacji) [75]. Ze względu na brak danych liczbowych nie było możliwości przeprowadzenia obliczeń przez autorów analizy.

Wykazano również istotną statystycznie ($p<0,001$; dane Autorów publikacji) redukcję w odsetku negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów w ciągu pierwszy 12 tygodni leczenia w porównaniu do 12 kolejnych tygodni terapii. Brak istotnych statystycznie różnic

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



między porównywanymi grupami (grupa I leczona produktem łączonym buprenorfina/nalokson z uzupełniającą terapią behawioralno-poznawczą vs grupa II leczona produktem łączonym buprenorfina/nalokson; $p=0,99$; dane Autorów publikacji) oraz brak istotnej statystycznie interakcji między porównywanymi grupami i czasem trwania leczenia ($p=0,14$; dane Autorów publikacji) [75]. Z powodu braku danych liczbowych nie było możliwe przeprowadzenie obliczeń przez autorów analizy.

Ukończenie udziału w badaniu

W ramach badania [75]-[76] oszacowano liczbę i odsetek uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu [75].

Tabela 137. Liczba i odsetek uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu oraz którzy zmienili terapię w grupie I leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson z uzupełniającą terapią behawioralno-poznawczą w porównaniu do grupy II otrzymującej produkt łączony buprenorfina/nalokson w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [75].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa I Buprenorfina/nalokson + terapia behawioralno- poznawcza N=70 [n (%)]	Grupa II Buprenorfina/nalokson N=71 [n (%)]	RB/RR [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
Ukończenie udziału w badaniu	27 (39)	32 (45)	RB=0,86 [0,58; 1,26]	>0,05* 0,43^	-
Zmiana terapii	19 (27*)	24 (34*)	RR=0,80 [0,48; 1,32]	>0,05* 0,39^	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ wartości podane w publikacji [75] obliczone za pomocą testu Chi².

Nie wykazano istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic między porównywanymi grupami (grupa I leczona produktem łączonym buprenorfina/nalokson z uzupełniającą terapią behawioralno-poznawczą vs grupa II leczona produktem łączonym buprenorfina/nalokson) w odniesieniu do odsetka uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu oraz do odsetka uczestników, którzy zmienili terapię.

Stosowanie kokainy

W przypadku maksymalnego czasu abstynencji od kokainy wykazano istotne statystycznie ($p<0,001$; dane Autorów publikacji) wydłużenie okresu abstynencji wraz z upływem czasu trwania badania i leczenia. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w między porównywanymi grupami (grupa I leczona produktem łączonym buprenorfina/nalokson z uzupełniającą terapią behawioralno-poznawczą vs grupa II leczona produktem łączonym buprenorfina/nalokson; $p=0,41$; dane Autorów publikacji) oraz istotnej statystycznie interakcji między porównywanymi grupami i czasem trwania leczenia ($p=0,31$; dane Autorów publikacji) [75]. Ze względu na brak danych liczbowych nie było możliwości przeprowadzenia obliczeń przez autorów analizy.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Wykazano również istotną statystycznie ($p < 0,001$; dane Autorów publikacji) redukcję w odsetku negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność kokainy w ciągu pierwszy 12 tygodni leczenia w porównaniu do 12 kolejnych tygodni terapii. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w między porównywanymi grupami (grupa I leczona produktem łączonym buprenorfina/nalokson z uzupełniającą terapią behawioralno-poznawczą vs grupa II leczona produktem łączonym buprenorfina/nalokson; $p = 0,41$; dane Autorów publikacji) oraz istotnej statystycznie interakcji między porównywanymi grupami i czasem trwania leczenia ($p = 0,79$; dane Autorów publikacji) [75]. Ze względu na brak danych liczbowych nie było możliwości przeprowadzenia obliczeń przez autorów analizy.

Edelman et al. 2013 [77], NCT00548275 [78]

Ukończenie leczenia

W ramach badania [77]-[78] oceniano liczbę i odsetek uczestników, którzy ukończyli leczenie farmakologiczne z zastosowaniem produktu łączonego buprenorfina/nalokson oraz którzy ukończyli zaplanowane sesje poradnictwa w czasie 14 tygodni trwania badania [77].

Tabela 138. Liczba i odsetek uczestników badania, którzy ukończyli leczenie farmakologiczne oraz zaplanowane sesje poradnictwa w grupie I leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu ze standardowym poradnictwem w porównaniu do grupy II leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu z rozszerzonym poradnictwem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [77].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa I Buprenorfina/nalokson (standardowe poradnictwo) N=15 [n (%)]	Grupa II Buprenorfina/nalokson (rozszerzone poradnictwo) N=15 [n (%)]	RB [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
Ukończenie leczenia farmakologicznego	12 (80)	10 (67)	1,20 [0,76; 2,00]	>0,05*	-
Ukończenie udziału w sesjach poradnictwa				0,41^	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ wartości obliczone w publikacji referencyjnej [77].

Nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między grupą I leczoną produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu ze standardowym poradnictwem w porównaniu do grupy II leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu z rozszerzoną wersją poradnictwa w odniesieniu do odsetka uczestników, którzy ukończyli leczenie farmakologiczne oraz udział w zaplanowanych sesjach poradnictwa.

Czas trwania leczenia

W ramach badania [77]-[78] oceniano czas trwania leczenia farmakologicznego z zastosowaniem

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



produktu łączonego buprenorfina/nalokson zdefiniowany jako nieopuszczenie ≥ 7 dni leczenia oraz liczbę i czas trwania odbytych sesji poradnictwa w czasie 14 tygodni trwania badania [77].

Tabela 139. Średni czas trwania leczenia farmakologicznego uczestników badania w grupie I leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu ze standardowym poradnictwem w porównaniu do grupy II leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu z rozszerzonym poradnictwem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [77].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa I Buprenorfina/nalokson (standardowe poradnictwo) N=15 Średnia \pm SD	Grupa II Buprenorfina/nalokson (rozszerzone poradnictwo) N=15 Średnia \pm SD	MD [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
Czas trwania leczenia [tygodnie]	12,7 \pm 3,0	12,2 \pm 3,3	0,5 [-1,76; 2,76]	>0,05* 0,44 [^]	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. [^] wartości obliczone w publikacji referencyjnej [77].

Nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między grupą I leczoną produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu ze standardowym poradnictwem w porównaniu do grupy II leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu z rozszerzoną wersją poradnictwa w odniesieniu do czasu trwania leczenia farmakologicznego oraz liczby odbytych sesji poradnictwa.

Tabela 140. Liczba i średni czas trwania odbytych sesji poradnictwa uczestników badania w grupie I leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu ze standardowym poradnictwem w porównaniu do grupy II leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu z rozszerzonym poradnictwem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [77].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa I Buprenorfina/nalokson (standardowe poradnictwo) N=15 Średnia \pm SD	Grupa II Buprenorfina/nalokson (rozszerzone poradnictwo) N=15 Średnia \pm SD	MD [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
Liczba odbytych sesji poradnictwa [n]	3,1 \pm 1,0	2,8 \pm 1,3	0,3 [-0,53; 1,13]	>0,05* 0,61 [^]	-
Czas trwania odbytych sesji poradnictwa [minuty]	14,3 \pm 2,1	17,8 \pm 3,0	-3,5 [-5,35; -1,65]	<0,05* 0,002 [^]	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. [^] wartości obliczone w publikacji referencyjnej [77].

Istotnie statystycznie ($p < 0,05$) krótszy czas trwania sesji poradnictwa odnotowano w grupie I leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu ze standardowym poradnictwem **w porównaniu do grupy II** leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



połączeniu z rozszerzoną wersją poradnictwa.

Stosowanie się do zaleceń zawartych w poradnikach było porównywalne w obu grupach ($p=0,80$) [77].

Stosowanie opioidów i kokainy

W ramach badania [77]-[78] oceniano odsetek negatywnych testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów lub kokainy w trakcie 14 tygodni trwania badania [77].

Tabela 141. Średni procentowy odsetek negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów lub kokainy u uczestników badania w grupie I leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu ze standardowym poradnictwem w porównaniu do grupy II leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu z rozszerzonym poradnictwem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [77].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa I Buprenorfina/ nalokson (standardowe poradnictwo) N=15 Średnia ± SD	Grupa II Buprenorfina/ nalokson (rozszerzone poradnictwo) N=15 Średnia ± SD	MD [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
Negatywne wyniki testów toksykologicznych mocz u [%]	na obecność opiodów	45,4 ± 40,4	62,7 ± 42,1	-7,3 [-36,83; 22,23]	>0,05* 0,26^	-
	na obecność kokainy	68,3 ± 38,9	56,8 ± 45,4	11,5 [-18,76; 41,76]	>0,05* 0,46^	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ wartości obliczone w publikacji referencyjnej [77], z zastosowaniem testu t.

Nie wykazano istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic między porównywanymi grupami (grupa I leczona produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu ze standardowym poradnictwem vs grupa II leczona produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu z rozszerzoną wersją poradnictwa) w odniesieniu do odsetka negatywnych testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów i kokainy.

Abstynencja od opioidów i kokainy

W ramach badania [77]-[78] oceniano czas trwania abstynencji od stosowania opioidów lub kokainy w trakcie 14 tygodni trwania badania [77].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 142. Średni czas trwania abstynencji od opioidów lub kokainy u uczestników badania w grupie I leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu ze standardowym poradnictwem w porównaniu do grupy II leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu z rozszerzonym poradnictwem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [77].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa I Buprenorfina/ nalokson (standardowe poradnictwo) N=15 Średnia ± SD	Grupa II Buprenorfina/ nalokson (rozszerzone poradnictwo) N=15 Średnia ± SD	MD [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
Czas trwania abstynencji [tygodnie]	od opioidów	2,9 ± 2,9	4,3 ± 3,6	-1,4 [-3,74; 0,94]	>0,05* 0,27^	-
	od kokainy	4,5 ± 3,4	4,1 ± 3,9	0,4 [-2,21; 3,02]	>0,05* 0,79^	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ wartości obliczone w publikacji referencyjnej [77].

Nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między grupą I leczoną produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu ze standardowym poradnictwem w porównaniu do grupy II leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu z rozszerzoną wersją poradnictwa w odniesieniu do czasu trwania abstynencji od opioidów lub kokainy.

Udział w testach na obecność zakażenia wirusem HIV

W ramach badania [77]-[78] oceniano liczbę i odsetek uczestników, którzy brali udział w testach na obecność wirusa HIV [77].

Tabela 143. Liczba i odsetek uczestników badania, którzy brali udział w testach na obecność wirusa HIV w grupie I leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu ze standardowym poradnictwem w porównaniu do grupy II leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu z rozszerzonym poradnictwem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [77].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa I Buprenorfina/nalokson (standardowe poradnictwo) N=15 [n (%)]	Grupa II Buprenorfina/nalokson (rozszerzone poradnictwo) N=15 [n (%)]	RB [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
Udział w testach na obecność wirusa HIV	14 (93)	12 (80)	1,17 [0,84; 1,72]	>0,05* 0,28^	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ wartości obliczone w publikacji referencyjnej [77].

Nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między porównywanymi grupami (grupa I leczona produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu ze standardowym poradnictwem vs grupa II leczona produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu z rozszerzoną wersją poradnictwa) w odniesieniu do odsetka uczestników, którzy przeszli testy na obecność wirusa HIV.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Liczba i czas trwania sesji poradnictwa

W ramach badania [77]-[78] oceniano liczbę i czas trwania sesji poradnictwa standardowego lub rozszerzonego w zakresie redukcji częstości występowania ryzykownych zachowań seksualnych w trakcie 14 tygodni trwania badania [77].

Tabela 144. Liczba i średni czas trwania sesji poradnictwa u uczestników badania w grupie I leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu ze standardowym poradnictwem w porównaniu do grupy II leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu z rozszerzonym poradnictwem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [77].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa I Buprenorfina/ nalokson (standardowe poradnictwo) N=15 Średnia ± SD	Grupa II Buprenorfina/ nalokson (rozszerzone poradnictwo) N=15 Średnia ± SD	MD [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
Liczba odbytych sesji poradnictwa [n]	1,9 ± 0,3	3,6 ± 0,6	-1,7 [-2,04; -1,36]	<0,05* <0,001^	-
Czas trwania odbytych sesji poradnictwa [minuty]	15,4 ± 1,5	23,4 ± 6,9	-8,0 [-11,57; -4,43]	<0,05* 0,001^	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ wartości obliczone w publikacji referencyjnej [77].

W grupie I leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu ze standardowym poradnictwem **uczestnicy odbyli istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniej sesji poradnictwa, które dodatkowo trwały istotnie statystycznie ($p < 0,05$) krócej w porównaniu do grupy II** leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu z rozszerzoną wersją poradnictwa w odniesieniu do redukcji częstości występowania ryzykownych zachowań seksualnych.

Ocena jakości życia

W ramach badania [77]-[78] oceniano jakość życia uczestników w kwestionariuszu SF-36 w trakcie 14 tygodni trwania badania [77].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 145. Średnia ocena jakości życia uczestników badania w grupie I leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu ze standardowym poradnictwem w porównaniu do grupy II leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu z rozszerzonym poradnictwem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [77].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa I Buprenorfina/ nalokson (standardowe poradnictwo) N=15 Średnia ± SD	Grupa II Buprenorfina/ nalokson (rozszerzone poradnictwo) N=15 Średnia ± SD	MD [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
Ocena jakości życia	65,9 ± 13,7	75,4 ± 14,3	-9,5 [-19,52; 0,52]	>0,05*	-

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między grupą I lezoną produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu ze standardowym poradnictwem w porównaniu do grupy II leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu z rozszerzoną wersją poradnictwa w odniesieniu do oceny jakości życia.

Analiza wykazała **istotną statystycznie ($p = 0,008$) poprawę jakości życia** uczestników badania po 3 miesiącach leczenia w porównaniu do wartości początkowych [77].

Ocena wpływu leczenia na częstość ryzykownych zachowań seksualnych

W ramach badania [77]-[78] oceniano wpływ leczenia farmakologicznego z zastosowaniem produktu łączonego buprenorfina/nalokson oraz sesji poradnictwa na częstość występowania ryzykownych zachowań seksualnych po 14 tygodniach trwania leczenia względem wartości początkowych [77].

Tabela 146. Średnia częstość ryzykownych zachowań seksualnych uczestników badania w grupie I leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu ze standardowym poradnictwem w porównaniu do grupy II leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu z rozszerzonym poradnictwem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [77].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa I + II Buprenorfina/nalokson (standardowe poradnictwo + rozszerzone poradnictwo) N=30 Średnia ± SD		MD [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
	Wartości początkowe	Wartości końcowe			
Liczba odbytych stosunków ze stałym partnerem	18,7 ± 40,0	19,3 ± 25,0	-0,6 [-17,48; 16,28]	>0,05* 0,94 [^]	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. [^] wartości obliczone w publikacji referencyjnej [77].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między porównywanymi grupami (grupa I leczona produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu ze standardowym poradnictwem vs grupa II leczona produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu z rozszerzoną wersją poradnictwa) w odniesieniu do oceny częstości występowania ryzykownych zachowań seksualnych mierzonych częstością współżycia ze stałym partnerem.

Tabela 147. Liczba i odsetek uczestników badania zgłaszających poszczególne ryzykowne zachowania seksualne w grupie I leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu ze standardowym poradnictwem w porównaniu do grupy II leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu z rozszerzonym poradnictwem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [77].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa I + II Buprenorfina/nalokson (standardowe poradnictwo + rozszerzone poradnictwo) [n/N (%)]		RB/RR [95% CI]*	Wartość p	NNT [95% CI]*
	Wartości początkowe	Wartości końcowe			
Współżycie ze stałym partnerem	13/30 (43)	23/27 (85)	RB=0,51 [0,32; 0,76]	<0,05* 0,001^	3 [2; 6]
Współżycie z wieloma partnerami	16/30 (53)	16/27 (59)	0,90 [0,56; 1,44]	>0,05* 0,34^	-
≥1 epizod współżycia bez prezerwatywy w ciągu ostatnich 3 miesięcy	18/27 (67)	13/24 (54)	1,23 [0,79; 2,01]	>0,05* 0,38^	-
Współżycie z partnerem, który miał wielu partnerów	10/25 (40)	4/21 (19)	2,10 [0,83; 5,73]	<0,05* 0,03^	5 [3; 16]
≥1 epizod współżycia pod wpływem	alkoholu	10/17 (59)	0,81 [0,47; 1,33]	>0,05* 0,25^	-
	kokainy/ kraku (ang. crack)	9/21 (43)	1,54 [0,66; 3,82]	>0,05* 0,27^	-
	opiódów przepisywanych na receptę	18/22 (82)	3,11 [1,59; 7,06]	<0,05* <0,001^	2 [2; 4]
	heroiny	13/21 (62)	2,79 [1,22; 7,20]	<0,05* <0,001^	3 [2; 13]

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ wartości obliczone w publikacji referencyjnej [77].

Po 3 miesiącach leczenia uczestnicy badania w porównaniu do wartości wstępnych **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) częściej** współżyli ze stałym partnerem i **rzadziej** współżyli z partnerem, który sam miał wielu partnerów, oraz współżyli będąc pod wpływem opioidów lub heroiny. Obliczenia wykazały, że 1 osoba na: 2, 3 lub 5 osób leczonych produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu z poradnictwem w zakresie redukcji ryzyka zachowań seksualnych przez 3 miesiące będzie odpowiednio: rzadziej współżyła będąc pod wpływem opioidów (NNT=2), częściej współżyła ze stałym partnerem (NNT=3), rzadziej współżyła będąc pod wpływem heroiny (NNT=3) i rzadziej współżyła z partnerem, który miał wielu partnerów (NNT=5) w okresie obserwacji wynoszącym 3 miesiące.

Nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między grupą I leczoną produktem

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu ze standardowym poradnictwem w porównaniu do grupy II leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu z rozszerzoną wersją poradnictwa w zakresie częstości występowania ryzykownych zachowań seksualnych, takich jak: współżycie z wieloma partnerami, ≥ 1 epizod współżycia bez prezerwatywy w ciągu ostatnich 3 miesięcy, ≥ 1 epizod współżycia pod wpływem alkoholu lub kokainy/kraku.

Analiza nie wykazała **istotnych statystycznie ($p > 0,10$) różnic** między porównywanymi grupami w zakresie redukcji częstości występowania ryzykownych zachowań seksualnych [77].

Mitchell et al. 2013 [79]

Ukończenie badania

W ramach badania [79] oceniano liczbę i odsetek uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu w okresie 3 i 6 miesięcy.

Tabela 148. Liczba i odsetek uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu w grupie I leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu ze standardowym poradnictwem w porównaniu do grupy II leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu z rozszerzonym poradnictwem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [79].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa I Buprenorfina/nalokson (standardowe poradnictwo) N=155 [n (%) [*]]	Grupa II Buprenorfina/nalokson (rozszerzone poradnictwo) N=145 [n (%) [*]]	RB [95% CI] [*]	Wartość p [*]	NNT/NNH [95% CI]
Ukończenie udziału w badaniu	3 miesiące	149 (96,1)	138 (95,2)	1,01 [0,96; 1,07]	>0,05	-
	6 miesięcy	146 (94,2)	133 (91,2)	1,03 [0,96; 1,10]	>0,05	-

^{*} wartości obliczone przez autorów analizy.

Nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między grupą I lezoną produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu ze standardowym poradnictwem w porównaniu do grupy II leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu z rozszerzoną wersją poradnictwa w odniesieniu do odsetka uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu w okresie 3 i 6 miesięcy leczenia.

Czas trwania sesji poradnictwa

W ramach badania [79] oceniano liczbę godzin sesji poradnictwa w tygodniu, w których brali udział uczestnicy badania w okresie 6 miesięcy.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 149. Średni czas trwania odbytych sesji poradnictwa przez uczestników badania w grupie I leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu ze standardowym poradnictwem w porównaniu do grupy II leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu z rozszerzonym poradnictwem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [79].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa I Buprenorfina/ nalokson (standardowe poradnictwo) N=155 Średnia ± SD	Grupa II Buprenorfina/ nalokson (rozszerzone poradnictwo) N=145 Średnia ± SD	MD [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
Czas trwania odbytych sesji poradnictwa w tygodniu - ogółem [godziny]	3,67 ± 1,30	5,23 ± 1,68	-1,56 [-1,90; -1,22]	<0,05* <0,001^	-
Czas trwania odbytych sesji poradnictwa w tygodniu – indywidualnych [godziny]	0,27 ± 0,19	0,31 ± 0,16	-0,04 [-0,08; -0,0001]	<0,05* <0,05^	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ wartości obliczone w publikacji referencyjnej [79], z zastosowaniem testu t.

W grupie I leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu ze standardowym poradnictwem **uczestnicy istotnie statystycznie (p<0,05) krócej brali udział w sesjach poradnictwa (ogółem i w indywidualnych sesjach) w porównaniu do grupy II** leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu z rozszerzoną wersją poradnictwa w okresie 6 miesięcy leczenia.

Ocena obciążenia uczestników

W ramach badania [79] oceniano obciążenie uczestników badania w okresie 3 miesięcy.

Tabela 150. Średnia ocena obciążenia uczestników badania w grupie I leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu ze standardowym poradnictwem w porównaniu do grupy II leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu z rozszerzonym poradnictwem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [79].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa I Buprenorfina/ nalokson (standardowe poradnictwo) N=155 Średnia ± SD	Grupa II Buprenorfina/ nalokson (rozszerzone poradnictwo) N=145 Średnia ± SD	MD [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
Obciążenie uczestników	8,64 ± 15,42	14,51 ± 22,65	-5,87 [-10,23; -1,51]	<0,05* <0,05^	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ wartości obliczone w publikacji referencyjnej [79], z zastosowaniem testu t.

W grupie I leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu ze standardowym poradnictwem **uczestnicy badania ocenili swoje obciążenie jako istotnie statystycznie (p<0,05) mniejsze w porównaniu do grupy II** leczonej produktem łączonym

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



buprenorfina/nalokson w połączeniu z rozszerzoną wersją poradnictwa w okresie 3 miesięcy leczenia. Ogółem, uczestnicy badania ocenili swoje obciążenie jako niskie (średnia \pm SD: 22,8 \pm 28,4 w 100-stopniowej skali) w pierwszym miesiącu leczenia. Ponadto, nie wykazano istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) między porównywanymi grupami. Ocena obciążenia obejmowała: czas trwania i koszty dojazdów do ośrodka, przestrzeganie zasad, sesje poradnictwa indywidualnego i grupowego, szkolenia w zakresie uzależnienia, leczenie [79].

Ocena zadowolenia uczestników

W ramach badania [79] oceniano zadowolenie uczestników w okresie 3 i 6 miesięcy. Większość uczestników badania (87,1%) była zadowolona z leczenia po upływie 3 miesięcy, podobnie było po upływie 6 miesięcy – 89,0% uczestników badania była zadowolona z leczenia. W obu porównywanych grupach (grupa I leczona produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu ze standardowym poradnictwem i grupa II leczona produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu z rozszerzonym poradnictwem) **nie wykazano istotnych statystycznie różnic** w zadowoleniu uczestników badania w okresie 3 miesięcy leczenia ($p=0,36$) i 6 miesięcy leczenia ($p=0,77$) [79].

Średnia dawka buprenorfiny

W ramach badania [79] oceniano średnie dawki buprenorfiny w produkcie łączonym buprenorfina/nalokson przyjmowane przez uczestników badania z obu porównywanych grup w okresie 6 miesięcy.

Nie wykazano istotnych statystycznie ($p=0,64$) różnic między grupą I leczoną produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu ze standardowym poradnictwem w porównaniu do grupy II leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu z rozszerzoną wersją poradnictwa w odniesieniu do średniej dawki buprenorfiny (12,8 mg/dobę vs 13,0 mg/dobę) w okresie 6 miesięcy leczenia [79].

Kontynuacja leczenia

W ramach badania [79] oceniano liczbę i odsetek uczestników badania kontynuujących leczenie w okresie 3 i 6 miesięcy oraz oszacowano liczbę dni, w czasie których uczestnicy badania kontynuowali leczenie w okresie 6 miesięcy trwania badania.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 151. Liczba i odsetek uczestników, którzy kontynuowali leczenie w grupie I leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu ze standardowym poradnictwem w porównaniu do grupy II leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu z rozszerzonym poradnictwem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [79].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa I Buprenorfina/nalokson (standardowe poradnictwo) N=155 [n* (%)]	Grupa II Buprenorfina/nalokson (rozszerzone poradnictwo) N=145 [n* (%)]	RB [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
Kontynuacja leczenia	3 miesiące	113 (72,9)	105 (72,4)	1,01 [0,88; 1,16]	>0,05	-
	6 miesięcy	91 (58,7)	82 (56,6)	1,04 [0,85; 1,26]	>0,05	-

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między grupą I leczoną produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu ze standardowym poradnictwem w porównaniu do grupy II leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu z rozszerzoną wersją poradnictwa w odniesieniu do odsetka uczestników, którzy kontynuowali leczenie w okresie 3 i 6 miesięcy.

Nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między porównywanymi grupami (grupa I leczona produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu ze standardowym poradnictwem vs grupa II leczona produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu z rozszerzoną wersją poradnictwa) w zakresie czasu trwania leczenia (127,1 dni vs 126,9 dni, $p = 0,84$) [79].

Uzależnienie od opioidów lub kokainy

W ramach badania [79] oceniano liczbę i odsetek uczestników, u których zmiany w stosowaniu opioidów lub kokainy określano w oparciu o objawy uzależnienia według kryteriów DSM-IV na początku leczenia oraz po 3 i 6 miesiącach terapii.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 152. Liczba i odsetek uczestników badania, u których zmiany w stosowaniu opioidów lub kokainy określano w oparciu o objawy uzależnienia według kryteriów DSM-IV w grupie I leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu ze standardowym poradnictwem w porównaniu do grupy II leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu z rozszerzonym poradnictwem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [79].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa I Buprenorfina/nalokson (standardowe poradnictwo) N=155 [n* (%), [SE]]	Grupa II Buprenorfina/nalokson (rozszerzone poradnictwo) N=145 [n* (%), [SE]]	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
Spełnienie kryteriów uzależnienia od opioidów	początek badania	145 (93,5) [0,02]	137 (94,5) [0,02]	0,99 [0,93; 1,05]	>0,05	-
	3 miesiące	28 (18,1) [0,03]	34 (23,4) [0,04]	0,77 [0,49; 1,20]	>0,05	-
	6 miesięcy	32 (20,5) [0,03]	30 (21,0) [0,04]	1,00 [0,64; 1,55]	>0,05	-
Spełnienie kryteriów uzależnienia od kokainy	początek badania	56 (36,1) [0,04]	65 (44,8) [0,04]	0,81 [0,61; 1,06]	>0,05	-
	3 miesiące	14 (9,3) [0,02]	19 (13,1) [0,03]	0,69 [0,36; 1,31]	>0,05	-
	6 miesięcy	17 (11,1) [0,03]	16 (11,3) [0,03]	0,99 [0,53; 1,87]	>0,05	-

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między grupą I lezoną produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu ze standardowym poradnictwem w porównaniu do grupy II leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu z rozszerzoną wersją poradnictwa w odniesieniu do odsetka uczestników, którzy spełniali kryteria uzależnienia od opioidów lub kokainy na początku badania oraz po 3 i 6 miesiącach leczenia.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między porównywanymi grupami z uwzględnieniem zmian w czasie trwania badania w zakresie odsetka uczestników spełniających kryteria uzależnienia od opioidów ($p=0,67$) lub kokainy ($p=0,63$) [79]. Natomiast, wykazano istotną statystycznie redukcję odsetka uczestników spełniających kryteria uzależnienia w miarę kontynuacji leczenia od opioidów ($p < 0,001$) lub od kokainy ($p < 0,001$) [79].

Pozytywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów lub kokainy

W ramach badania [79] oceniano liczbę i odsetek uczestników, u których wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów lub kokainy były pozytywne na początku leczenia oraz po 3 i 6 miesiącach terapii.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 153. Liczba i odsetek uczestników badania, u których wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów lub kokainy były pozytywne w grupie I leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu ze standardowym poradnictwem w porównaniu do grupy II leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu z rozszerzonym poradnictwem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [79].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa I Buprenorfina/ nalokson (standardowe poradnictwo) N=155 [n* (%), [SE]]	Grupa II Buprenorfina/ nalokson (rozszerzone poradnictwo) N=145 [n* (%), [SE]]	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Pozytywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów	początek badania	112 (72,3) [0,04]	103 (70,7) [0,04]	1,02 [0,88; 1,18]	>0,05	-
	3 miesiące	76 (48,8) [0,04]	64 (44,1) [0,04]	1,11 [0,87; 1,42]	>0,05	-
	6 miesięcy	86 (55,8) [0,04]	71 (48,9) [0,04]	1,13 [0,91; 1,41]	>0,05	-
Pozytywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność kokainy	początek badania	67 (43,2) [0,04]	80 (55,3) [0,04]	0,78 [0,62; 0,99]	<0,05	9 [5; 165]
	3 miesiące	55 (35,5) [0,04]	56 (38,8) [0,04]	0,92 [0,68; 1,23]	>0,05	-
	6 miesięcy	64 (41,5) [0,04]	56 (38,5) [0,04]	1,07 [0,81; 1,41]	>0,05	-

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między grupą I leczoną produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu ze standardowym poradnictwem w porównaniu do grupy II leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu z rozszerzoną wersją poradnictwa w odniesieniu do odsetka uczestników, u których wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów były pozytywne na początku leczenia oraz po 3 i 6 miesiącach terapii oraz na obecność kokainy po 3 i 6 miesiącach terapii.

Jedynie na początku leczenia w grupie I u istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszego odsetka uczestników badania wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność kokainy były pozytywne w porównaniu do grupy II.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między porównywanymi grupami z uwzględnieniem zmian w czasie trwania badania w zakresie odsetka uczestników z pozytywnymi wynikami testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów ($p = 0,80$) lub kokainy ($p = 0,07$) [79]. Natomiast, wykazano istotną statystycznie redukcję odsetka uczestników z pozytywnymi wynikami testów toksykologicznych moczu w miarę kontynuacji leczenia na obecność opioidów ($p < 0,001$) lub kokainy ($p < 0,001$) [79].

Stosowanie heroiny lub kokainy

W ramach badania [79] oceniano liczbę dni, w czasie których uczestnicy badania stosowali heroinę lub

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



kokainę, w ciągu ostatnich 30 dni.

Tabela 154. Średnia liczba dni stosowania heroiny lub kokainy przez uczestników badania w ciągu ostatnich 30 dni w grupie I leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu ze standardowym poradnictwem w porównaniu do grupy II leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu z rozszerzonym poradnictwem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [79].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa I Buprenorfina/ nalokson (standardowe poradnictwo) N=155 Średnia ± SE (SD**)	Grupa II Buprenorfina/ nalokson (rozszerzone poradnictwo) N=145 Średnia ± SE (SD**)	MD [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
Liczba dni stosowania heroiny w ciągu ostatnich 30 dni	początek badania	22,3 ± 0,78 (9,71)	22,3 ± 0,79 (9,51)	0,0 [-2,18; 2,18]	>0,05	-
	3 miesiące	3,3 ± 0,66 (8,22)	2,8 ± 0,55 (6,62)	0,5 [-1,20; 2,20]	>0,05	-
	6 miesięcy	3,9 ± 0,69 (8,59)	3,2 ± 0,65 (7,83)	0,7 [-1,16; 2,56]	>0,05	-
Liczba dni stosowania kokainy w ciągu ostatnich 30 dni	początek badania	7,3 ± 0,89 (11,08)	7,1 ± 0,83 (9,99)	0,2 [-2,19; 2,59]	>0,05	-
	3 miesiące	2,3 ± 0,49 (6,10)	2,3 ± 0,51 (6,14)	0,0 [-1,39; 1,39]	>0,05	-
	6 miesięcy	2,0 ± 0,43 (5,35)	2,0 ± 0,47 (5,66)	0,0 [-1,25; 1,25]	>0,05	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. ** wartości SE przeliczone na wartości SD potrzebne do obliczenia parametru MD w programie StatsDirect.

Nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między porównywanymi grupami (grupa I leczona produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu ze standardowym poradnictwem vs grupa II leczona produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu z rozszerzoną wersją poradnictwa) w odniesieniu do liczby dni stosowania heroiny w ciągu ostatnich 30 dni przed rozpoczęciem leczenia i w okresie obserwacji 3 i 6 miesięcy.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między porównywanymi grupami z uwzględnieniem zmian w czasie trwania badania w zakresie liczby dni, w czasie których uczestnicy stosowali heroinę ($p = 0,72$) lub kokainę ($p = 0,99$) w ciągu ostatnich 30 dni [79]. Natomiast, wykazano istotną statystycznie redukcję liczby dni, w czasie których uczestnicy stosowali w miarę kontynuacji leczenia heroinę ($p < 0,001$) lub kokainę ($p < 0,001$) [79].

Działalność przestępcza

W ramach badania [79] oceniano liczbę dni, w czasie których uczestnicy badania złamali prawo, w ciągu ostatnich 30 dni.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 155. Średnia liczba dni, w czasie których uczestnicy badania złamali prawo w ciągu ostatnich 30 dni w grupie I leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu ze standardowym poradnictwem w porównaniu do grupy II leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu z rozszerzonym poradnictwem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [79].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa I Buprenorfina/ nalokson (standardowe poradnictwo) N=155 Średnia ± SE (SD**)	Grupa II Buprenorfina/ nalokson (rozszerzone poradnictwo) N=145 Średnia ± SE (SD**)	MD [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
Liczba dni, w czasie których złamano prawo w ciągu ostatnich 30 dni	początek badania	8,9 ± 0,98 (12,20)	6,5 ± 0,82 (9,87)	2,4 [-0,12; 4,92]	>0,05	-
	3 miesiące	1,2 ± 0,40 (4,98)	1,9 ± 0,51 (6,14)	-0,7 [-1,96; 0,56]	>0,05	-
	6 miesięcy	1,2 ± 0,37 (4,61)	1,7 ± 0,52 (6,26)	-0,5 [-1,74; 0,74]	>0,05	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. ** wartości SE przeliczone na wartości SD potrzebne do obliczenia parametru MD w programie StatsDirect.

Nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między grupą I lezoną produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu ze standardowym poradnictwem w porównaniu do grupy II leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu z rozszerzoną wersją poradnictwa w odniesieniu do liczby dni, w czasie których uczestnicy badania złamali prawo, w ciągu ostatnich 30 dni przed rozpoczęciem leczenia i w okresie obserwacji 3 i 6 miesięcy.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między porównywanymi grupami z uwzględnieniem zmian w czasie trwania badania w zakresie oceny liczby dni, w czasie których uczestnicy złamali prawo ($p = 0,14$) w ciągu ostatnich 30 dni [79]. Natomiast, wykazano istotną statystycznie redukcję liczby dni, w czasie których uczestnicy złamali prawo w miarę kontynuacji leczenia ($p < 0,001$) [79].

Ocena w skali ASI

W ramach badania [79] oceniano w skali ASI zmiany w zakresie domen: stanu klinicznego, zatrudnienia, stosowania alkoholu, stosowania narkotyków/leków, niewchodzenia w konflikt z prawem, kontaktów z rodziną/społecznych, stanu psychicznego.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 156. Średnia punktacja uzyskana przez uczestników badania w poszczególnych domenach skali ASI w grupie I leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu ze standardowym poradnictwem w porównaniu do grupy II leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu z rozszerzonym poradnictwem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [79].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa I Buprenorfina/ nalokson (standardowe poradnictwo) N=155 Średnia ± SE (SD**)	Grupa II Buprenorfina/ nalokson (rozszerzone poradnictwo) N=145 Średnia ± SE (SD**)	MD [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
Stan kliniczny [punkty]	początek badania	0,29 ± 0,03 (0,37)	0,24 ± 0,03 (0,36)	0,05 [-0,03; 0,13]	>0,05	-
	3 miesiące	0,27 ± 0,03 (0,37)	0,28 ± 0,03 (0,36)	-0,01 [-0,09; 0,07]	>0,05	-
	6 miesięcy	0,29 ± 0,03 (0,37)	0,26 ± 0,03 (0,36)	0,03 [-0,05; 0,11]	>0,05	-
Zatrudnienie [punkty]	początek badania	0,86 ± 0,02 (0,25)	0,83 ± 0,02 (0,24)	0,03 [-0,03; 0,09]	>0,05	-
	3 miesiące	0,88 ± 0,02 (0,25)	0,85 ± 0,02 (0,24)	0,03 [-0,03; 0,09]	>0,05	-
	6 miesięcy	0,87 ± 0,02 (0,25)	0,83 ± 0,02 (0,24)	0,04 [-0,02; 0,10]	>0,05	-
Stosowanie alkoholu [punkty]	początek badania	0,09 ± 0,01 (0,12)	0,09 ± 0,02 (0,24)	0,0 [-0,04; 0,04]	>0,05	-
	3 miesiące	0,04 ± 0,01 (0,12)	0,04 ± 0,01 (0,12)	0,0 [-0,03; 0,03]	>0,05	-
	6 miesięcy	0,03 ± 0,01 (0,12)	0,05 ± 0,01 (0,12)	-0,02 [-0,05; 0,01]	>0,05	-
Stosowanie narkotyków/ leków [punkty]	początek badania	0,29 ± 0,01 (0,12)	0,30 ± 0,01 (0,12)	-0,01 [-0,04; 0,02]	>0,05	-
	3 miesiące	0,11 ± 0,01 (0,12)	0,11 ± 0,01 (0,12)	0,0 [-0,03; 0,03]	>0,05	-
	6 miesięcy	0,10 ± 0,01 (0,12)	0,10 ± 0,01 (0,12)	0,0 [-0,03; 0,03]	>0,05	-
Niewchodzenie w konflikt z prawem [punkty]	początek badania	0,21 ± 0,02 (0,25)	0,21 ± 0,02 (0,24)	0,0 [-0,06; 0,06]	>0,05	-
	3 miesiące	0,07 ± 0,01 (0,12)	0,11 ± 0,02 (0,24)	-0,04 [-0,08; 0,003]	>0,05	-
	6 miesięcy	0,08 ± 0,01 (0,12)	0,09 ± 0,01 (0,12)	-0,01 [-0,04; 0,02]	>0,05	-
Kontakty z rodziną/ społeczne [punkty]	początek badania	0,12 ± 0,02 (0,25)	0,11 ± 0,02 (0,24)	0,01 [-0,05; 0,07]	>0,05	-
	3 miesiące	0,10 ± 0,02 (0,25)	0,12 ± 0,02 (0,24)	-0,02 [-0,08; 0,04]	>0,05	-
	6 miesięcy	0,09 ± 0,02 (0,25)	0,09 ± 0,02 (0,24)	0,0 [-0,06; 0,06]	>0,05	-
Stan psychiczny [punkty]	początek badania	0,20 ± 0,02 (0,25)	0,20 ± 0,02 (0,24)	0,0 [-0,06; 0,06]	>0,05	-
	3 miesiące	0,20 ± 0,02 (0,25)	0,23 ± 0,02 (0,24)	-0,03 [-0,09; 0,03]	>0,05	-
	6 miesięcy	0,20 ± 0,02 (0,25)	0,21 ± 0,02 (0,24)	-0,01 [-0,07; 0,05]	>0,05	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. ** wartości SE przeliczone na wartości SD potrzebne do obliczenia parametru MD w programie StatsDirect.

Nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między porównywanymi grupami (grupa I leczona produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu ze standardowym poradnictwem

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



vs grupa II leczona produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu z rozszerzoną wersją poradnictwa) w odniesieniu do oceny w skali ASI zmian w zakresie domen: stanu klinicznego, zatrudnienia, stosowania alkoholu, stosowania narkotyków/leków, niewchodzenia w konflikt z prawem, kontaktów z rodziną/społecznymi i stanu psychicznego, na początku leczenia oraz po 3 i 6 miesiącach leczenia.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między porównywanymi grupami z uwzględnieniem zmian w czasie trwania badania w zakresie oceny w skali ASI w domenach: stan kliniczny ($p=0,48$), zatrudnienie ($p=0,95$), stosowanie alkoholu ($p=0,43$), stosowanie narkotyków/leków ($p=0,93$), niewchodzenie w konflikt z prawem ($p=0,25$), kontakty z rodziną/społeczne ($p=0,61$), stan psychiczny ($p=0,28$) [79]. Nie wykazano również istotnej statystycznie poprawy oceny w skali ASI w miarę kontynuacji leczenia w domenach: stan kliniczny ($p=0,96$), zatrudnienie ($p=0,09$), kontakty z rodziną/społeczne ($p=0,07$), stan psychiczny ($p=0,54$). Natomiast, wykazano istotną statystycznie poprawę oceny w skali ASI w miarę kontynuacji leczenia w domenach: stosowanie alkoholu ($p<0,001$), stosowanie narkotyków/leków ($p<0,001$), niewchodzenie w konflikt z prawem ($p<0,001$) [79].

Ocena jakości życia

W ramach badania [79] oceniano zmiany w jakości życia uczestników w zakresie domen: stan fizyczny i psychiczny, kontakty społeczne, otoczenie.

Tabela 157. Średnia ocena jakości życia w poszczególnych domenach uzyskana przez uczestników badania w grupie I leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu ze standardowym poradnictwem w porównaniu do grupy II leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu z rozszerzonym poradnictwem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [79].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa I Buprenorfina/nalokson (standardowe poradnictwo) N=155 Średnia ± SE (SD**)	Grupa II Buprenorfina/nalokson (rozszerzone poradnictwo) N=145 Średnia ± SE (SD**)	MD [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
Stan fizyczny [punkty]	początek badania	58,66 ± 1,51 (18,80)	61,43 ± 1,51 (18,18)	-2,77 [-6,96; 1,42]	>0,05	-
	3 miesiące	66,97 ± 1,66 (20,67)	68,77 ± 1,71 (20,59)	-1,80 [-6,47; 2,87]	>0,05	-
	6 miesięcy	65,43 ± 1,74 (21,66)	67,80 ± 1,74 (20,95)	-2,37 [-7,20; 2,46]	>0,05	-
Stan psychiczny [punkty]	początek badania	66,80 ± 1,49 (18,55)	68,24 ± 1,56 (18,78)	-1,44 [-5,67; 2,79]	>0,05	-
	3 miesiące	74,42 ± 1,38 (17,18)	73,68 ± 1,49 (17,94)	0,74 [-3,23; 4,71]	>0,05	-
	6 miesięcy	71,47 ± 1,48 (18,43)	74,00 ± 1,61 (19,39)	-2,53 [-6,81; 1,75]	>0,05	-
Kontakty	początek	62,80 ± 1,94 (24,15)	64,08 ± 1,83 (22,04)	-1,28	>0,05	-

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Analizowany parametr kliniczny		Grupa I Buprenorfina/nalokson (standardowe poradnictwo) N=155 Średnia ± SE (SD)**	Grupa II Buprenorfina/nalokson (rozszerzone poradnictwo) N=145 Średnia ± SE (SD)**	MD [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
społeczne [punkty]	badania			[-6,52; 3,96]		
	3 miesiące	68,18 ± 1,84 (22,91)	67,33 ± 1,98 (23,84)	0,85 [-4,44; 6,14]	>0,05	-
	6 miesięcy	71,04 ± 1,75 (21,79)	70,00 ± 1,92 (23,12)	1,04 [-4,04; 6,12]	>0,05	-
Otoczenie [punkty]	początek badania	59,86 ± 1,42 (17,68)	60,84 ± 1,39 (16,74)	-0,98 [-4,88; 2,92]	>0,05	-
	3 miesiące	64,14 ± 1,40 (17,43)	65,43 ± 1,50 (18,06)	-1,29 [-5,31; 2,73]	>0,05	-
	6 miesięcy	65,00 ± 1,45 (18,05)	66,06 ± 1,44 (17,34)	-1,06 [-5,07; 2,95]	>0,05	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. ** wartości SE przeliczone na wartości SD potrzebne do obliczenia parametru MD w programie StatsDirect.

Nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między grupą I leczoną produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu ze standardowym poradnictwem w porównaniu do grupy II leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu z rozszerzoną wersją poradnictwa w zakresie oceny jakości życia w odniesieniu do domen: stan fizyczny lub psychiczny, kontakty społeczne, otoczenie, po rozpoczęciu leczenia oraz po 3 i 6 miesiącach leczenia.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między porównywanymi grupami z uwzględnieniem zmian w czasie trwania badania w zakresie oceny jakości życia w domenach: stan fizyczny ($p=0,91$), stan psychiczny ($p=0,18$), kontakty społeczne ($p=0,68$), otoczenie ($p=0,99$) [79]. Natomiast, wykazano istotną statystycznie poprawę jakości życia w miarę kontynuacji leczenia: stan fizyczny ($p < 0,001$), stan psychiczny ($p < 0,001$), kontakty społeczne ($p < 0,001$), otoczenie ($p < 0,001$) [79].

Ryzykowne zachowania związane z zakażeniem wirusem HIV

W ramach badania [79] oceniano zmiany w częstości występowania zachowań zwiększających ryzyko zakażenia wirusem HIV.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 158. Średnia częstość zachowań zwiększających ryzyko zakażenia wirusem HIV u uczestników badania w grupie I leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu ze standardowym poradnictwem w porównaniu do grupy II leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu z rozszerzonym poradnictwem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [79].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa I Buprenorfina/ nalokson (standardowe poradnictwo) N=155 Średnia ± SE (SD**)	Grupa II Buprenorfina/ nalokson (rozszerzone poradnictwo) N=145 Średnia ± SE (SD**)	MD [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
Dożylne przyjmowanie narkotyków [n]	początek badania	1,06 ± 0,28 (3,49)	0,41 ± 0,14 (1,69)	0,65 [0,02; 1,28]	<0,05	-
	3 miesiące	0,28 ± 0,10 (1,24)	0,09 ± 0,03 (0,36)	0,19 [-0,02; 0,40]	>0,05	-
	6 miesiące	0,18 ± 0,07 (0,87)	0,10 ± 0,03 (0,36)	0,08 [-0,07; 0,23]	>0,05	-
Współzycie bez zabezpieczeń [n]	początek badania	3,10 ± 0,19 (2,37)	3,29 ± 0,18 (2,17)	-0,19 [-0,71; 0,33]	>0,05	-
	3 miesiące	2,90 ± 0,17 (2,12)	2,94 ± 0,16 (1,93)	-0,04 [-0,50; 0,42]	>0,05	-
	6 miesiące	2,91 ± 0,16 (1,99)	2,76 ± 0,16 (1,93)	0,15 [-0,29; 0,59]	>0,05	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. ** wartości SE przeliczone na wartości SD potrzebne do obliczenia parametru MD w programie StatsDirect.

Nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między grupą I lezoną produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu ze standardowym poradnictwem w porównaniu do grupy II leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu z rozszerzoną wersją poradnictwa w odniesieniu do częstości dożylnego przyjmowania narkotyków po upływie 3 i 6 miesięcy leczenia oraz częstości współzycia bez zabezpieczeń na początku badania oraz po 3 i 6 miesiącach leczenia.

Jedynie na początku leczenia w grupie I uczestnicy badania istotnie statystycznie ($p < 0,05$) częściej dożylnie przyjmowali narkotyki w porównaniu do grupy II.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między porównywanymi grupami z uwzględnieniem zmian w czasie trwania badania w zakresie częstości występowania zachowań zwiększających ryzyko zakażenia wirusem HIV: dożylne przyjmowanie narkotyków ($p = 0,17$) oraz współzycie bez zabezpieczeń ($p = 0,40$) [79]. Natomiast, wykazano istotną statystycznie redukcję częstości występowania zachowań zwiększających ryzyko zakażenia wirusem HIV w miarę kontynuacji leczenia: dożylne przyjmowanie narkotyków ($p < 0,001$) oraz współzycie bez zabezpieczeń ($p = 0,02$) [79].

Dodatkowa analiza wykazała, że uwzględniając liczbę dni leczenia jako zmienną, rozszerzona wersja poradnictwa w grupie II wiązała się z istotnie statystycznie mniejszą poprawą w odniesieniu do liczby

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



dni stosowania heroiny, liczby dni stosowania kokainy i liczby dni łamania prawa ($p < 0,01$ w każdym przypadku) [79].

Nielsen et al. 2013 [80], NCT00591617 [81]

Średnia dawka

W ramach badania [80]-[81] oceniano wysokość średniej dawki buprenorfiny w produkcie łączonym buprenorfina/nalokson 1. i 7. dnia leczenia [80].

Tabela 159. Średnia dawka buprenorfiny w produkcie łączonym buprenorfina/nalokson przyjmowana przez uczestników badania w 1. w 7. dniu leczenia w grupie I leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson i stosującej wcześniej opioidy przepisywane na receptę w porównaniu do grupy II leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson i stosującej heroinę w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [80].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa I Buprenorfina/ nalokson (stosowanie opiodów przepidywanych na receptę) N=61 Średnia ± SD	Grupa II Buprenorfina/ nalokson (stosowanie heroiny) N=167 Średnia ± SD	MD [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
Dawka buprenorfiny w produkcie łączonym buprenorfina/nalokson	1. dnia	14,8 ± 3,9	14,2 ± 4,3	0,6 [-0,63; 1,83]	>0,05* 0,265^	-
	7. dnia	14,9 ± 6,2	14,3 ± 6,2	0,6 [-1,22; 2,42]	>0,05* 0,506^	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ wartości obliczone w publikacji referencyjnej [80], z zastosowaniem testu t.

Nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między grupą I leczoną produktem łączonym buprenorfina/nalokson i stosującej wcześniej opioidy przepisywane na receptę w porównaniu do grupy II leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson i stosującej wcześniej heroinę w odniesieniu do średniej wysokości dawki buprenorfiny przyjmowanej przez uczestników badania 1. i 7. dnia leczenia.

Ocena nasilenia głodu narkotykowego i objawów odstawienia

W ramach badania [80]-[81] oceniano nasilenie głodu narkotykowego i objawów odstawienia w skali VAS przed rozpoczęciem leczenia produktem łączonym buprenorfina/nalokson [80].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 160. Średnie nasilenie głodu narkotykowego i objawów odstawienia u uczestników badania w grupie I leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson i stosującej wcześniej opioidy przepisywane na receptę w porównaniu do grupy II leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson i stosującej heroinę w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [80].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa I Buprenorfina/ nalokson (stosowanie opiodów przepidywanych na receptę) N=61 Średnia ± SD [zakres]	Grupa II Buprenorfina/ nalokson (stosowanie heroiny) N=167 Średnia ± SD [zakres]	MD [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
Ocena w skali VAS przed rozpoczęciem leczenia	nasilenia głodu narkotykowego	75,5 ± 28,8 [0; 100]	76,8 ± 23,6 [1; 100]	-1,3 [-8,66; 6,06]	>0,05* 0,740^	-
	nasilenia objawów odstawienia	70,2 ± 24,3 [0; 100]	68,3 ± 20,6 [0; 99]	1,9 [-4,45; 8,25]	>0,05* 0,550^	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ wartości obliczone w publikacji referencyjnej [80], z zastosowaniem testu t.

Nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między porównywanymi grupami (grupa I leczona produktem łączonym buprenorfina/nalokson i stosująca wcześniej opioidy przepisywane na receptę vs grupa II leczona produktem łączonym buprenorfina/nalokson i stosująca wcześniej heroinę) w odniesieniu do średniej oceny nasilenia głodu narkotykowego i objawów odstawienia w skali VAS przed rozpoczęciem leczenia.

Ocena nasilenia objawów odstawienia

W ramach badania [80]-[81] oceniano nasilenie objawów odstawienia w skali COWS przed rozpoczęciem leczenia i po upływie 1 godziny od przyjęcia pierwszej dawki [80].

Tabela 161. Średnia ocena nasilenia objawów odstawienia u uczestników badania w grupie I leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson i stosującej wcześniej opioidy przepisywane na receptę w porównaniu do grupy II leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson i stosującej heroinę w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [80].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa I Buprenorfina/ nalokson (stosowanie opiodów przepidywanych na receptę) N=61 Średnia ± SD	Grupa II Buprenorfina/ nalokson (stosowanie heroiny) N=167 Średnia ± SD	MD [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
Ocena nasilenia objawów odstawienia w skali COWS	przed rozpoczęciem leczenia	9,7 ± 3,9	11,0 ± 3,7	-1,3 [-2,40; -0,20]	<0,05* 0,014^	-
	1 godzinę po 1. dawce	5,1 ± 3,6	6,9 ± 4,5	-1,8 [-3,05; -0,55]	<0,05* 0,008^	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ wartości obliczone w publikacji referencyjnej [80], z zastosowaniem testu t.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



W grupie I leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson i stosującej wcześniej opioidy przepisywane na receptę ocena nasilenia objawów odstawienia w skali COWS była **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejsza w porównaniu do grupy II** leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson i stosującej wcześniej heroinę, zarówno przed rozpoczęciem leczenia, jak i po upływie 1 godziny od przyjęcia pierwszej dawki.

W ramach badania [80]-[81] oceniano również liczbę i odsetek uczestników, u których wykazano redukcję objawów odstawienia w skali COWS [80].

Tabela 162. Liczba i odsetek uczestników badania, u których wykazano redukcję objawów odstawienia w grupie I leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson i stosującej wcześniej opioidy przepisywane na receptę w porównaniu do grupy II leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson i stosującej heroinę w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [80].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa I Buprenorfina/nalokson (stosowanie opioidów przepidywanych na receptę) N=61 [n* (%)]	Grupa II Buprenorfina/nalokson (stosowanie heroiny) N=167 [n* (%)]	RB [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
Redukcja objawów odstawienia w skali COWS	5 (8)	25 (15)	0,55 [0,22; 1,29]	>0,05* 0,180^	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ wartości obliczone w publikacji referencyjnej [80], z zastosowaniem testu χ^2 .

Nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między grupą I leczoną produktem łączonym buprenorfina/nalokson i stosującej wcześniej opioidy przepisywane na receptę w porównaniu do grupy II leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson i stosującej wcześniej heroinę w odniesieniu do odsetka pacjentów, u których doszło do redukcji objawów odstawienia ocenianych w skali COWS.

Kontynuacja leczenia

W ramach badania [80]-[81] oceniano liczbę i odsetek uczestników, którzy kontynuowali leczenie przez okres 7 dni [80].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 163. Liczba i odsetek uczestników badania, którzy kontynuowali leczenie przez 7 dni w grupie I leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson i stosującej wcześniej opioidy przepisywane na receptę w porównaniu do grupy II leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson i stosującej heroinę w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [80].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa I Buprenorfina/nalokson (stosowanie opioidów przepidywanych na receptę) N=61 [n* (%)]	Grupa II Buprenorfina/nalokson (stosowanie heroiny) N=167 [n* (%)]	RB [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
Kontynuacja leczenia	54 (89)	130 (78)	1,14 [0,99; 1,28]	>0,05* 0,085^	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ wartości obliczone w publikacji referencyjnej [80], z zastosowaniem testu χ^2 .

Nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między porównywanymi grupami (grupa I leczona produktem łączonym buprenorfina/nalokson i stosująca wcześniej opioidy przepisywane na receptę vs grupa II leczona produktem łączonym buprenorfina/nalokson i stosująca wcześniej heroinę) w odniesieniu do odsetka pacjentów, kontynuujących leczenie przez okres 7 dni.

Liebschutz et al. 20014 [89]

W ramach badania [89] randomizacji poddano 139 pacjentów: 67 umieszczono w grupie ze standardową detoksyfikacją, a 72 w grupie łączonej (grupa pacjentów, którzy oprócz terapii farmakologicznej otrzymali również ułatwiony dostęp do programu leczenia substytucyjnego (ang. *Opioid Agonist Treatment*; OAT)). Wszyscy pacjenci przyjmowali buprenorfinę i nalokson (w odpowiednich dawkach) podczas kiludniowej hospitalizacji. Ponadto, z pacjentami z grupy łączonej przeprowadzono rozmowę na temat programu leczenia substytucyjnego (OAT). W ramach badania oceniano liczbę pacjentów biorących udział w programie leczenia substytucyjnego (OAT) oraz czas w jakim pacjenci przystąpili do programu OAT, a także czas w jakim uczestnicy pozostawali w programie oraz byli wolni od narkotyków.

Przystąpienie do szpitalnego programu leczenia substytucyjnego (OAT) w przeciągu 6 miesięcy od hospitalizacji

W ramach badania [89] oceniano odsetek pacjentów z poszczególnych grup, którzy przystąpili do programu leczenia uzależnień opioidowych za pomocą buprenorfiny w ramach leczenia substytucyjnego (OAT).

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 164. Liczba i odsetek uczestników, którzy przystąpili do programu OAT w ciągu 6 miesięcy od hospitalizacji w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w grupie łączonej w porównaniu do grupy kontrolnej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach detoksyfikacji, w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [89].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Buprenorfina/nalokson (grupa łączona) N=72 [n (%)]	Grupa kontrolna Buprenorfina/nalokson (detoksyfikacja) N=67 [n (%)]	RB [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
Przystąpienie do programu leczenia substytucyjnego (OAT) w ciągu 6 miesięcy od hospitalizacji	52 (72,2%)	8 (11,9%)	6,05 [3,24; 11,85]	<0,05	2 [2; 3]

*wartości obliczone przez autorów analizy.

W okresie 6 miesięcy od hospitalizacji pacjenci z grupy łączonej **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) częściej** przystępowali do programu leczenia substytucyjnego (OAT) niż pacjenci z grupy z detoksyfikacją. Przeprowadzona analiza wykazała, że 1 osoba na 2 leczone produktem łączonym buprenorfiny i naloksonu (grupa łączona) (z udziałem dodatkowego ułatwienia wstąpienia do programu leczenia substytucyjnego – OAT) prawdopodobnie będzie bardziej skłonna do przystąpienia udziału w programie leczenia substytucyjnego (OAT) (NNT=2), w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy [89].

Czas do przystąpienia do szpitalnego programu leczenia substytucyjnego (OAT)

W ramach badania [89] oceniano czas, w jakim pacjenci z poszczególnych grup badawczych przystąpili do programu leczenia uzależnień opioidowych za pomocą buprenorfiny. W publikacji referencyjnej [89] nie podano szczegółowych wyników dla poszczególnych grup pod względem analizowanego parametru, w związku z czym Autorzy niniejszej analizy klinicznej nie mogli przeprowadzić weryfikacji analizy w zakresie ocenianego punktu końcowego. Autorzy badania wykazali, że pacjenci z grupy łączonej istotnie statystycznie szybciej przystępowali do programu leczenia substytucyjnego niż pacjenci z grupy z detoksyfikacją (HR=11,81; 95%CI [5,57; 25,03]; $p < 0,001$) [89].

Odsetek pacjentów pozostających w programie leczenia substytucyjnego (OAT) po 6 miesiącach

W ramach badania [89] oceniano również odsetek pacjentów, którzy po 6 miesiącach od hospitalizacji wciąż byli uczestnikami programu leczenia uzależnień opioidowych za pomocą buprenorfiny.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 165. Liczba i odsetek uczestników, którzy pozostali w programie OAT po 6 miesiącach od hospitalizacji w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w grupie łączonej w porównaniu do grupy kontrolnej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach detoksyfikacji, w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [89].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Buprenorfina/nalokson (grupa łączona) N=72 [n (%)]	Grupa kontrolna Buprenorfina/nalokson (detoksyfikacja) N=67 [n (%)]	RB [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
Uczestnictwo w programie leczenia substytucyjnego (OAT) po 6 miesiącach od hospitalizacji	12 (16,7%)	2 (3,0%)	5,58 [1,48; 21,83]	<0,05	8 [5; 24]

* wartości obliczone przez autorów analizy

Po 6 miesiącach od hospitalizacji **istotnie statystycznie (p<0,05) większy odsetek** pacjentów z grupy łączonej pozostawał w programie leczenia substytucyjnego (OAT) w porównaniu z pacjentami z grupy z detoksyfikacją. Obliczenia wykazały, że 1 osoba na 8 spośród leczonych produktem buprenorfina/nalokson w grupie łączonej (z udziałem dodatkowego ułatwienia wstąpienia do programu OAT) będzie pozostawać w programie leczenia substytucyjnego (NNT=8), w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy [89].

Długość stosowania nielegalnych opioidów (w okresie 30 dni przed każdym wywiadem po 1, 3 oraz 6 miesiącach od hospitalizacji).

W ramach dodatkowej analizy w badaniu [89] przeprowadzono obliczenia długości stosowania nielegalnych opioidów przez pacjentów z poszczególnych grup. Wyniki przedstawiono w postaci średniej oraz mediany liczby dni w okresie 30 dni przed każdym z wywiadów w wyznaczonych punktach czasowych w okresie obserwacji (po 1, 3 oraz 6 miesiącach od hospitalizacji). Ponieważ w publikacji referencyjnej [89] nie podano wartości odchylenia standardowego (SD) lub błędu standardowego (SE) dla wyników, Autorzy niniejszej analizy klinicznej nie mogli przeprowadzić własnych obliczeń w zakresie ocenianego punktu końcowego. Autorzy badania wykazali mniejszą średnią oraz medianę liczby dni stosowania nielegalnych opioidów w grupie łączonej w porównaniu z grupą z detoksyfikacją (średnia w grupie łączonej 8,4 vs średnia w grupie z detoksyfikacją 13,9, mediana 4 vs 15), jednak zależność nie została potwierdzona statystycznie [89].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 166. Długość stosowania nielegalnych opioidów (w okresie 30 dni przed każdym wywiadem po 1, 3 oraz 6 miesiącach od hospitalizacji) [89].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Buprenorfina/nalokson (grupa łączona) Średnia (mediana)	Grupa kontrolna Buprenorfina/nalokson (detoksyfikacja) Średnia (mediana)	MD [95% CI]*	Wartość p
Długość stosowania nielegalnych opioidów (w okresie 30 dni przed każdym wywiadem po 1, 3 oraz 6 miesiącach od hospitalizacji)	8,4 (4)	13,9 (15)	-	-

*Brak możliwości obliczenia parametru MD z powodu braku wystarczających danych.

Lucas et al. 2010 [90], NCT00130819 [91]

Spośród 46 uczestników zrandomizowanych do grupy badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach ośrodka podstawowej opieki zdrowotnej 89% (41/46) uczestników otrzymało co najmniej 1 dawkę leku. Mediana dobowej dawki buprenorfiny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem wyniosła 16 mg (zakres międzykwartyłowy: 8-24 mg). Natomiast, spośród 47 uczestników zrandomizowanych do grupy kontrolnej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach programu leczenia uzależnienia 78% (37/47) uczestniczyło w spotkaniu z osobą prowadzącą ich przypadek. W sumie przez okres trwania badania uczestnicy odbyli 3 spotkania (mediana; zakres międzykwartyłowy: 2-5) z osobą prowadzącą ich przypadek [82].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Kontynuacja udziału w badaniu

W ramach badania [82]-[83] oceniano liczbę i odsetek uczestników, którzy kontynuowali udział w badaniu w ciągu kolejnych miesięcy [82].

Tabela 167. Liczba i odsetek uczestników, którzy kontynuowali udział w badaniu w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach leczenia w ośrodku podstawowej opieki zdrowotnej w porównaniu do grupy kontrolnej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach programu leczenia uzależnienia w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [82].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana Buprenorfina/nalokson (leczenie w ośrodku podstawowej opieki zdrowotnej) N=46 [n (%)]	Grupa kontrolna Buprenorfina/nalokson (leczenie w programie terapii uzależnienia) N=47 [n (%)]	RB [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
Kontynuacja udziału w badaniu	1. miesiąc	32 (70)	33 (70)	0,99 [0,75; 1,31]	>0,05	-
	3. miesiąc	32 (70)	36 (77)	0,91 [0,70; 1,17]	>0,05	-
	6. miesiąc	31 (67)	32 (68)	0,99 [0,74; 1,32]	>0,05	-
	9. miesiąc	26 (57)	29 (62)	0,92 [0,65; 1,29]	>0,05	-
	12. miesiąc	25 (54)	30 (64)	0,85 [0,60; 1,20]	>0,05	-

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) między porównywanymi grupami (grupą badaną leczoną połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach leczenia w ośrodku podstawowej opieki zdrowotnej oraz grupą kontrolną leczoną połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach programu leczenia uzależnienia) **w zakresie odsetka uczestników kontynuujących udział w badaniu w kolejnych miesiącach obserwacji.**

Czas rozpoczęcia leczenia

W badaniu [82]-[83] oszacowano liczbę i odsetek uczestników, którzy rozpoczęli leczenie w ciągu pierwszych 2 tygodni trwania badania [82].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 168. Liczba i odsetek uczestników, którzy rozpoczęli leczenie w ciągu pierwszych 2 tygodni trwania badania w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach leczenia w ośrodku podstawowej opieki zdrowotnej w porównaniu do grupy kontrolnej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach programu leczenia uzależnienia w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [82].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Buprenorfina/nalokson (leczenie w ośrodku podstawowej opieki zdrowotnej) N=46 [n (% [95% CI])]	Grupa kontrolna Buprenorfina/nalokson (leczenie w programie terapii uzależnienia) N=47 [n (% [95% CI])]	RB [95% CI]*	Wartość p	NNT [95% CI]*
Rozpoczęcie leczenia w ciągu pierwszych 2 tygodni trwania badania	39* (84 [72; 93])	5* (11 [5; 24])	7,97 [3,71; 18,45]	<0,05* <0,001^	2 [2; 2]

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ wartości podana w publikacji [82], obliczenia przeprowadzono z zastosowaniem testu logarytmicznego rang.

W grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach leczenia w ośrodku podstawowej opieki zdrowotnej **istotnie statystycznie większy ($p < 0,05$) odsetek uczestników rozpoczął leczenie w ciągu pierwszych 2 tygodni trwania badania w porównaniu do grupy kontrolnej** leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach programu leczenia uzależnienia. Parametr NNT wyniósł 2 co oznacza, że 1 osoba na 2 leczone połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach leczenia w ośrodku podstawowej opieki zdrowotnej, zamiast leczenia połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach programu leczenia uzależnienia, rozpoczęła leczenie w ciągu 2 tygodni.

Udział w badaniu

W ramach badania [82]-[83] oszacowano średni odsetek uczestników, którzy brali udział w badaniu po randomizacji [82].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 169. Liczba i odsetek uczestników, którzy brali udział w badaniu po ich randomizacji w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach leczenia w ośrodku podstawowej opieki zdrowotnej w porównaniu do grupy kontrolnej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach programu leczenia uzależnienia w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [82].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Buprenorfina/nalokson (leczenie w ośrodku podstawowej opieki zdrowotnej) N=46 [n (% [95% CI])]	Grupa kontrolna Buprenorfina/nalokson (leczenie w programie terapii uzależnienia) N=47 [n (% [95% CI])]	RB [95% CI]*	Wartość p	NNT [95% CI]
Udział w badaniu	34* (74 [61; 84])	19* (41 [29; 53])	1,83 [1,27; 2,75]	<0,05* <0,001^	3 [2; 8]

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ wartości podana w publikacji [82], obliczenia przeprowadzono z zastosowaniem testu stosunku wiarygodności.

Istotnie statystycznie większy ($p < 0,05$) odsetek uczestników brał udział w badaniu po przeprowadzeniu randomizacji w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach leczenia w ośrodku podstawowej opieki zdrowotnej w porównaniu do grupy kontrolnej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach programu leczenia uzależnienia. Parametr NNT wyniósł 3 co oznacza, że 1 osoba na 3 leczone połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach leczenia w ośrodku podstawowej opieki zdrowotnej, zamiast leczenia połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach programu leczenia uzależnienia, będzie uczestniczyła w badaniu.

Pozytywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów lub kokainy

W badaniu [82]-[83] oszacowano średni odsetek pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów lub kokainy po randomizacji uczestników [82].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 170. Odsetek pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów lub kokainy w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach leczenia w ośrodku podstawowej opieki zdrowotnej w porównaniu do grupy kontrolnej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach programu leczenia uzależnienia w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [82].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana Buprenorfina/nalokson (leczenie w ośrodku podstawowej opieki zdrowotnej) N=46 [n (% [95% CI])]	Grupa kontrolna Buprenorfina/nalokson (leczenie w programie terapii uzależnienia) N=47 [n (% [95% CI])]	RR [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
Pozytywny wynik testu toksykologicznego moczu na obecność	opiodów	44 [32; 58]	65 [52; 76]	-	0,015 [^]	-
	kokainy	51 [39; 61]	66 [54; 76]	-	0,012 [^]	-

* brak możliwości obliczenia parametru RR z powodu braku liczby oddanych próbek moczu przez uczestników badania. ^ wartości podana w publikacji [82], obliczenia przeprowadzono z zastosowaniem testu stosunku wiarygodności.

W grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach leczenia w ośrodku podstawowej opieki zdrowotnej **istotnie statystycznie mniejszy odsetek uczestników miał pozytywny wynik testu toksykologicznego moczu na obecność opioidów** ($p=0,015$; obliczenia Autorów badania [82]) **oraz kokainy** ($p=0,012$; obliczenia Autorów badania [82]) **w porównaniu do grupy kontrolnej** leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach programu leczenia uzależnienia.

Wizyty odbyte w ośrodku w ramach leczenia zakażenia wirusem HIV

W badaniu [82]-[83] oceniono liczbę wizyt w ośrodku odbytych przez uczestników w związku z leczeniem zakażenia wirusem HIV [82].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 171. Liczba wizyt w ośrodku odbytych przez uczestników badania w związku z leczeniem zakażenia wirusem HIV w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach leczenia w ośrodku podstawowej opieki zdrowotnej w porównaniu do grupy kontrolnej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach programu leczenia uzależnienia w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [82].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Buprenorfina/nalokson (leczenie w ośrodku podstawowej opieki zdrowotnej) N=46 [mediana (rozstęp międzykwartylowy)]	Grupa kontrolna Buprenorfina/nalokson (leczenie w programie terapii uzależnienia) N=47 [mediana (rozstęp międzykwartylowy)]	MD [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
Wizyty w ośrodku odbyte w związku z leczeniem zakażenia wirusem HIV	3,5 (2; 4)	3,0 (1; 3)	-	0,047 [^]	-

* brak możliwości obliczenia parametru MD przez autorów niniejszego opracowania z powodu braku wartości SD/SE. [^] wartości podana w publikacji [82], obliczenia przeprowadzono z zastosowaniem testu sumy rang Wilcoxona.

Uczestnicy w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach leczenia w ośrodku podstawowej opieki zdrowotnej **odbyli istotnie statystycznie więcej (p=0,047; obliczenia Autorów badania [82]) wizyt w ośrodku w związku z leczeniem zakażenia wirusem HIV w porównaniu do grupy kontrolnej** leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach programu leczenia uzależnienia.

Czas trwania leczenia przeciwwirusowego

W ramach badania [82]-[83] oszacowano czas trwania leczenia przeciwwirusowego w trakcie badania [82].

Tabela 172. Czas trwania leczenia przeciwwirusowego w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach leczenia w ośrodku podstawowej opieki zdrowotnej w porównaniu do grupy kontrolnej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach programu leczenia uzależnienia w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [82].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Buprenorfina/nalokson (leczenie w ośrodku podstawowej opieki zdrowotnej) N=46 [n (rozstęp międzykwartylowy)]	Grupa kontrolna Buprenorfina/nalokson (leczenie w programie terapii uzależnienia) N=47 [n (rozstęp międzykwartylowy)]	MD [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
Czas trwania leczenia przeciwwirusowego [miesiące]	11 (0; 12)	12 (0; 12)	-	0,85 [^]	-

* brak możliwości obliczenia parametru MD przez autorów niniejszego opracowania z powodu braku wartości SD/SE. [^] wartości podana w publikacji [82], obliczenia przeprowadzono z zastosowaniem testu Fisher'a.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) między porównywanymi grupami (grupą badaną leczoną połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach leczenia w ośrodku podstawowej opieki zdrowotnej oraz grupą kontrolną leczoną połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach programu leczenia uzależnienia) **w odniesieniu do czasu trwania leczenia przeciwwirusowego ($p = 0,85$; obliczenia Autorów badania [82]).**

Zmiany stężenia RNA wirusa HIV oraz liczby limfocytów CD4

W badaniu [82]-[83] oceniono, że **zmiany stężenia RNA wirusa HIV oraz liczby limfocytów CD4 względem wartości wstępnych przy naborze do badania nie były istotne statystycznie w obu analizowanych grupach** (odpowiednio: $p = 0,31$ i $p = 0,16$; obliczenia Autorów badania przeprowadzono z zastosowaniem testu stosunku wiarygodności [82]).

Wizyty odbyte w ambulatorium lub hospitalizacje

W ramach badania [82]-[83] oszacowano również liczbę i odsetek uczestników, którzy odbyli co najmniej 1 wizytę w ambulatorium lub zostali hospitalizowani w trakcie trwania badania [82].

Tabela 173. Liczba i odsetek uczestników, którzy odbyli co najmniej 1 wizytę w ambulatorium lub byli hospitalizowani w trakcie trwania badania w związku z leczeniem zakażenia wirusem HIV w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach leczenia w ośrodku podstawowej opieki zdrowotnej w porównaniu do grupy kontrolnej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach programu leczenia uzależnienia w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [82].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Buprenorfina/nalokson (leczenie w ośrodku podstawowej opieki zdrowotnej) N=46 [n (%)]	Grupa kontrolna Buprenorfina/nalokson (leczenie w programie terapii uzależnienia) N=47 [n (%)]	RR [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
≥1 wizyta odbyta w ambulatorium lub hospitalizacja	16* (35)	17* (36)	0,96 [0,56; 1,66]	>0,05* 1,00^	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ wartości podana w publikacji [82], obliczenia przeprowadzono z zastosowaniem testu Fisher'a.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Brak istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) między porównywanymi grupami (grupą badaną leczoną połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach leczenia w ośrodku podstawowej opieki zdrowotnej oraz grupą kontrolną leczoną połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach programu leczenia uzależnienia) **odnośnie do konieczności odbycia co najmniej 1 wizyty w ambulatorium lub hospitalizacji w trakcie trwania badania.**

Sullivan et al. 2006 [84]

Kontynuacja leczenia (retencja)

W ramach badania [84] oceniono liczbę i odsetek uczestników, którzy kontynuowali leczenie połączeniem buprenorfiny z naloksonem. Spośród 16 uczestników, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę połączenia buprenorfiny z naloksonem, 81% (13/16) ukończyło udział w trwającym 12 tygodnie badaniu, a 19% (3/16) przerwało leczenie po otrzymaniu pierwszej dawki leku.

Stosowanie narkotyków

W badaniu [84] oszacowano również liczbę i odsetek uczestników stosujących opioidy lub kokainę, co określono w oparciu o informacje pochodzące od uczestników badania, jak i testy toksykologiczne moczu. Przy naborze do badania, wszyscy uczestnicy (100%) mieli pozytywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów; po upływie: 1 miesiąca – 32% uczestników, 2 miesięcy – 20%, 3 miesięcy 16%, redukcja odsetka pozytywnych wyników toksykologicznych moczu nie była istotna statystycznie ($p=0,36$; obliczenia Autorów badania). Jedynie 4 uczestników zgłosiło stosowanie opioidów w trakcie 12 tygodni trwania badania: 3 uczestników stosowało opioidy przez 2 dni, a 1 uczestnik przez 1 dzień. Przy naborze do badania 21% uczestników miało pozytywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność kokainy; po upływie: 1 miesiąca – 33% uczestników, 2 miesięcy – 34%, 3 miesięcy 33%, redukcja odsetka pozytywnych wyników toksykologicznych moczu nie była istotna statystycznie ($p=0,36$; obliczenia Autorów badania). Odsetek dni stosowania narkotyków wyniósł: 19% przy naborze do badania, 5% w 1. miesiącu leczenia, 9% w 2. miesiącu i 7% w 3. miesiącu, redukcja odsetka dni stosowania narkotyków nie była istotna statystycznie ($p=0,40$; obliczenia Autorów badania).

Biomarkery zakażenia wirusem HIV

W ramach badania [84] oceniano zmianę w liczbie limfocytów CD4 oraz w stężeniu RNA wirusa HIV-1 w trakcie 12 tygodni leczenia. Średnia liczba leukocytów CD4 wyniosła 414 komórek/ μL (SD: 344) przy naborze do badania i 385 komórek/ μL (SD: 255) w 3. miesiącu leczenia, różnica nie była istotna statystycznie ($p=0,56$; obliczenia Autorów badania). Natomiast, **średnie stężenie RNA wirusa HIV-1** przedstawione za pomocą logarytmu dziesiętnego (\log_{10}) wyniosło 3,0 kopii/mL (SD: 0,57) przy naborze do badania i 3,66 kopii/mL (SD: 1,06) w 3. miesiącu leczenia i **istotnie statystycznie wzrosło** ($p < 0,05$; obliczenia Autorów badania).

Stosowanie się do zaleceń leczenia

W ramach badania [84] oceniano stosowanie się uczestników do zaleceń leczenia uzależnienia od opioidów za pomocą połączenia buprenorfiny z naloksonem oraz leczenia przeciwwirusowego, które oceniano w oparciu o dane *Medication Event Monitoring System*, pozwalające ustalić, kiedy pojemniki z lekami były otwierane w celu pobrania leków. **Średnia wartość oceny stosowania się do leczenia za pomocą połączenia buprenorfiny z naloksonem wyniosła 91% i wraz z czasem trwania badania uległa istotnej statystycznie poprawie** ($p=0,03$; obliczenia Autorów badania). Natomiast, średnia wartość oceny stosowania się do leczenia za pomocą leków przeciwwirusowych wyniosła 68% i wraz z czasem trwania badania nie uległa istotnej statystycznie zmianie ($p>0,05$; obliczenia Autorów badania).

Ocena stężenia enzymów wątrobowych

W badaniu [84] oceniano również zmiany stężenia enzymów wątrobowych: aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej, w trakcie 12 tygodni trwania badania. Średnie stężenie aminotransferazy alaninowej wyniosło 39,8 jednostek/L (SD: 18,1) przy naborze do badania oraz 43,0 jednostek/L (SD: 29,4) w 3. miesiącu leczenia, różnica nie była istotna statystycznie ($p=0,71$; obliczenia Autorów badania), a średnie stężenie aminotransferazy asparaginianowej wyniosło 36,5 jednostek/L (SD: 16,0) przy naborze do badania oraz 39,2 jednostek/L (SD: 23,4) w 3. miesiącu leczenia, różnica nie była istotna statystycznie ($p=0,56$; obliczenia Autorów badania).

Zachowania zwiększające ryzyko przekazania zakażenia wirusem HIV

W ramach badania [84] oceniano zachowania zwiększające ryzyko przekazania zakażenia wirusem HIV, za pomocą kwestionariusza ARI. Średni wynik przy naborze do badania wyniósł 95,6 (SD: 63,5) i uległ nieistotnej statystycznie ($p=0,31$; obliczenia Autorów badania) redukcji w 3. miesiącu leczenia 69,9 (SD: 63,4). Nie stwierdzono istotnych statystycznie zmian ($p=0,84$; obliczenia Autorów badania) w ocenie zachowań seksualnych zwiększających ryzyko przekazania zakażenia wirusem HIV w trakcie trwania badania, natomiast zanotowano redukcję (nieistotną statystycznie $p=0,06$; obliczenia Autorów badania) w ocenie zachowań związanych ze stosowaniem narkotyków zwiększających ryzyko przekazania zakażenia wirusem HIV ze średniej wartości 24,8 (SD: 28,6) przy naborze do badania do 8,5 (SD: 10,5) na zakończenie leczenia.

Ocena stanu zdrowia

W trakcie badania [84] nie stwierdzono istotnych statystycznie zmian w odniesieniu do stanu zdrowia, który oceniano w oparciu o kwestionariusz *Medical Outcomes Study 36-SF Health Survey*. Średnia wartość oceny przy naborze do badania wyniosła 105,0 (SD: 18,2) w porównaniu do 109,5 (SD: 23,3) na zakończenie leczenia ($p=0,60$; obliczenia Autorów badania).

Ocena zadowolenia z leczenia

W ramach badania [84] oceniano zadowolenie uczestników z leczenia. Spośród 13 uczestników, którzy zakończyli udział w badaniu 92% (12/13) wypełniło kwestionariusz oceniający ich zadowolenie z leczenia w 12. tygodniu trwania badania. Wyniki analizy wykazały, że 67% (8/12) uczestników było zadowolonych lub bardzo zadowolonych z leczenia, wszyscy uczestnicy ocenili wysoko lub bardzo wysoko opiekę z jaką się spotkali w ośrodku, 83% (10/12) uczestników uznało, że personel medyczny rozumiał ich problem z uzależnieniem, wszyscy uczestnicy ocenili, że personel medyczny jest odpowiednio wykwalifikowany w odniesieniu do leczenia uzależnienia, wszyscy uczestnicy uznali również, że leczenie w ośrodku pomogło im skuteczniej radzić sobie z uzależnieniem, 67% (6/12) uczestników oceniło, że leczenie połączeniem buprenorfiny z naloksonem pomogło im także w lepszym stosowaniu się do zaleceń przyjmowania leków przeciwwirusowych.

Ocena wpływu poradnictwa psychospołecznego

W ramach badania [84] oszacowano wpływ poradnictwa psychospołecznego na kontynuowanie leczenia. **Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic ($p \geq 0,14$; obliczenia Autorów badania) między grupą badaną** leczoną połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach standardowego leczenia uzupełnionego o sesje poradnictwa z zakresu stosowania się do zaleceń leczenia uzależnienia, **w porównaniu do grupy kontrolnej** leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach standardowego leczenia, **w zakresie wpływu poradnictwa psychospołecznego na kontynuowanie leczenia**, ponieważ wszyscy uczestnicy, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku ukończyli leczenie w trakcie 12 tygodni trwania badania. **Nie stwierdzono także istotnych statystycznie różnic ($p \geq 0,14$; obliczenia Autorów badania) między grupami**, również z uwzględnieniem czasu trwania badania, **w odniesieniu do stosowania narkotyków**.

Kontynuacja udziału w badaniu

Po ukończeniu 12 tygodni trwania badania [84] uczestnicy kontynuowali dalej leczenie w ośrodku za pomocą połączenia buprenorfiny z naloksonem przez kolejne miesiące (do 15. miesiąca trwania leczenia). Spośród 13 uczestników, którzy ukończyli udział w 12-tygodniowym badaniu, 85% (11/13) uczestników kontynuowało leczenie przez kolejne 3 miesiące, 9 uczestników - przez kolejnych 6 miesięcy i 6 uczestników spośród tych 9 kontynuowało dalsze leczenie. Wśród uczestników kontynuujących leczenie przez dodatkowe 3 miesiące, 50% (5/10) miało co najmniej 1 raz pozytywny wynik testu toksykologicznego moczu na obecność opioidów. Jeden z uczestników był dializowany i z tego względu nie mógł dostarczyć próbki moczu przez te 3 miesiące. W ciągu tych 3 miesięcy liczba limfocytów CD4 pozostawała stabilna, natomiast stężenie RNA wirusa HIV-1 zmniejszało się stale. W czasie kontynuacji badania 2 uczestników zmarło, a przyczynami były współistniejące schorzenia (postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia i choroba nerek).

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tetrault et al. 2012 [85], NCT00317460 [86]

Ukończenie udziału w badaniu

W ramach badania [85]-[86] oszacowano liczbę i odsetek uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu [85].

Tabela 174. Liczba i odsetek uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu w grupie I leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w ramach zintensyfikowanej terapii w porównaniu do grupy II otrzymującej produkt łączony buprenorfina/nalokson w ramach standardowej terapii w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [85].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa I Buprenorfina/nalokson (zintensyfikowana terapia) [n/N (%)]	Grupa II Buprenorfina/nalokson (standardowa terapia) [n/N (%)]	RB [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
Ukończenie udziału w badaniu	13/22 (59)	20/25 (89)	0,74 [0,47; 1,08]	>0,05* 0,10^	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ wartości podane w publikacji [85], obliczone za pomocą testu Chi².

Nie wykazano istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy między porównywanymi grupami (grupa I leczona produktem łączonym buprenorfina/nalokson w ramach zintensyfikowanej terapii vs grupa II leczona produktem łączonym buprenorfina/nalokson w ramach standardowej terapii) w odniesieniu do odsetka uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu.

Czas trwania abstynencji od opioidów i stosowania się do zaleceń leczenia

W ramach badania [85]-[86] oszacowano czas trwania abstynencji od opioidów u uczestników badania oraz ich stosowania się do zaleceń leczenia [85].

Tabela 175. Czas trwania abstynencji od opioidów i stosowania się do zaleceń leczenia w grupie I leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w ramach zintensyfikowanej terapii w porównaniu do grupy II otrzymującej produkt łączony buprenorfina/nalokson w ramach standardowej terapii w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [85].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa I Buprenorfina/ nalokson (zintensyfikowana terapia) N=22 [średnia±SD]	Grupa II Buprenorfina/ nalokson (standardowa terapia) N=25 [średnia±SD]	MD [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
Maksymalny czas trwania abstynencji od opioidów [N; dni]	5,2±3,8	4,9±4,0	0,3 [-1,93; 2,54]	>0,05* 0,82^	-
Czas trwania stosowania się do zaleceń leczenia buprenorfiną/naloksonem [%; dni]	78,3±20,6	75,3±19,8	3,0 [-8,56; 14,56]	>0,05* 0,70^	-
Czas trwania stosowania się do zaleceń leczenia przeciwwirusowego [%; dni]	51,5±27,5	59,3±27,4	-7,8 [-23,53; 7,93]	>0,05* 0,56^	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ wartości podane w publikacji [85], obliczone za pomocą testu t.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Nie stwierdzono istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy między porównywanymi grupami (grupa I leczona produktem łączonym buprenorfina/nalokson w ramach zintensyfikowanej terapii vs grupa II leczona produktem łączonym buprenorfina/nalokson w ramach standardowej terapii) w zakresie maksymalnego czasu trwania abstynencji od opioidów oraz czasu trwania stosowania się do zaleceń leczenia produktem łączonym buprenorfina/nalokson i leczenia przeciwwirusowego.

Stosowanie opioidów i/lub kokainy

W ramach badania [85]-[86] oszacowano stosowanie opioidów i/lub kokainy przez uczestników badania potwierdzone za pomocą testów toksykologicznych moczu [85].

Tabela 176. Odsetek negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów i/lub kokainy w grupie I leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w ramach zintensyfikowanej terapii w porównaniu do grupy II otrzymującej produkt łączony buprenorfina/nalokson w ramach standardowej terapii w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [85].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa I Buprenorfina/nalokson (zintensyfikowana terapia) N=22 [średnia±SD]	Grupa II Buprenorfina/nalokson (standardowa terapia) N=25 [średnia±SD]	MD [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
Negatywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów [%]	69,0±30,6	63,6±33,8	5,4 [-13,13; 23,93]	>0,05* 0,54^	-
Negatywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność kokainy [%]	55,6±44,1	62,4±40,7	-6,8 [-31,05; 17,44]	>0,05* 0,59^	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ wartości podane w publikacji [85], obliczone za pomocą testu t.

Nie stwierdzono istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy między porównywanymi grupami (grupa I leczona produktem łączonym buprenorfina/nalokson w ramach zintensyfikowanej terapii vs grupa II leczona produktem łączonym buprenorfina/nalokson w ramach standardowej terapii) w odsetku negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów oraz kokainy.

Ocena efektów leczenia przeciwwirusowego i zachowań ryzykownych związanych z zakażeniem wirusem HIV

W ramach badania [85]-[86] oceniono skuteczność kliniczną leczenia przeciwwirusowego oraz częstość występowania ryzykownych zachowań związanych z zakażeniem wirusem HIV w oparciu o skalę ARI [85].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 177. Liczba limfocytów CD4 i ocena zachowań ryzykownych związanych z zakażeniem wirusem HIV w oparciu o skalę ARI w grupie I leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w ramach zintensyfikowanej terapii w porównaniu do grupy II otrzymującej produkt łączony buprenorfina/nalokson w ramach standardowej terapii w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [85].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa I Buprenorfina/nalokson (zintensyfikowana terapia) N=22 [średnia±SD]	Grupa II Buprenorfina/nalokson (standardowa terapia) N=25 [średnia±SD]	MD [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
Liczba limfocytów CD4	Wartości wstępne	325	356	-31	b.d.*/**	-
	1. miesiąc	283	402	-119	b.d.*/** <0,05^	-
	2. miesiąc	347	325	22	b.d.*/**	-
	3. miesiąc	314	380	-66	b.d.*/**	-
Ogólna ocena w skali ARI	Wartości wstępne	73,4±34,9	97,7±52,9	-24,3 [-50,31; 1,71]	>0,05*	-
	1. miesiąc	65,0±18,7	56,3±36,0	8,7 [-8,05; 25,45]	>0,05*	-
	2. miesiąc	68,1±13,4	78,1±62,8	-10,0 [-36,80; 16,80]	>0,05*	-
	3. miesiąc	67,7±29,5	63,7±44,1	4,0 [-17,77; 25,77]	>0,05*	-
Ocena w subskali ARI – ryzykowne zachowania seksualne	Wartości wstępne	21,8±9,6	34,1±19,4	-12,3 [-21,2; -3,36]	<0,05*	-
	1. miesiąc	23,4±13,3	24,0±16,8	-0,6 [-9,34; 8,15]	>0,05*	-
	2. miesiąc	21,8±10,4	26,9±23,3	-5,1 [-15,66; 5,46]	>0,05*	-
	3. miesiąc	21,3±12,2	26,7±22,4	-5,4 [-15,92; 5,12]	>0,05*	-
Ocena w subskali ARI – ryzykowne zachowania związane ze stosowaniem narkotyków	Wartości wstępne	13,3±14,4	20,2±19,8	-6,9 [-16,92; 3,12]	>0,05*	-
	1. miesiąc	10,8±9,8	16,5±8,1	-5,7 [-10,8; -0,58]	<0,05*	-
	2. miesiąc	5,3±6,3	16,8±12,6	-11,5 [-17,32; -5,68]	<0,05*	-
	3. miesiąc	7,1±6,3	12,8±11,1	-5,7 [-10,96; -0,44]	<0,05*	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. ** brak wartości SD/SE uniemożliwiło autorom analizy przeprowadzenie obliczeń. ^ wartości podane w publikacji [85], obliczone za pomocą testu t.

Autorzy badania [85] wykazali istotną statystycznie ($p < 0,05$) różnicę między porównywanymi grupami w zakresie liczby limfocytów CD4 w 1. miesiącu leczenia. Brak istotnych statystycznie różnic między porównywanymi grupami ($p = 0,45$; dane Autorów badania) w całym okresie leczenia, również czas trwania leczenia nie miał istotnego statystycznie wpływu na uzyskane wyniki ($p = 0,98$; dane Autorów badania), natomiast interakcja między porównywanymi grupami i czasem trwania leczenia okazała się istotna statystycznie ($p = 0,03$; dane Autorów badania) [85]. Ze względu na brak danych liczbowych nie było możliwości przeprowadzenia obliczeń przez autorów analizy.

Nie stwierdzono istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy między porównywanymi grupami (grupa I leczona produktem łączonym buprenorfina/nalokson w ramach zintensyfikowanej terapii vs grupa II leczona produktem łączonym buprenorfina/nalokson w ramach standardowej terapii) w zakresie ogólnej oceny zachowań ryzykownych związanych z zakażeniem wirusem HIV na podstawie

skali ARI w żadnym z analizowanych odcinków czasu. Natomiast, Autorzy badania [85] wykazali istotną statystycznie ($p=0,03$) różnicę między porównywanymi grupami. Czas trwania leczenia nie miał istotnego statystycznie wpływu na uzyskane wyniki ($p=0,40$; dane Autorów badania), podobnie jak interakcja między porównywanymi grupami i czasem trwania leczenia ($p=0,74$; dane Autorów badania).

Porównanie grup (grupa I leczona produktem łączonym buprenorfina/nalokson w ramach zintensyfikowanej terapii vs grupa II leczona produktem łączonym buprenorfina/nalokson w ramach standardowej terapii) **wykazało istotne statystycznie ($p<0,05$) różnice** między nimi w wartościach wstępnych oceny w subskali ARI dotyczącej ryzykownych zachowań seksualnych – wyższe wartości odnotowano w grupie leczonej w ramach standardowej terapii. **Brak istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic** między porównywanymi grupami w pozostałych analizowanych odcinkach czasu w trakcie leczenia, co wskazywałaby na redukcję istniejących wcześniej różnic. Autorzy badania [85] również nie wykazali istotnych statystycznie różnic w zakresie analizowanego punktu końcowego, zarówno między porównywanymi grupami ($p=0,09$; dane Autorów badania), w odniesieniu do wpływu czasu trwania leczenia na uzyskane wyniki ($p=0,70$; dane Autorów badania), jak i interakcji między porównywanymi grupami i czasem trwania leczenia ($p=0,55$; dane Autorów badania).

Porównanie grup (grupa I leczona produktem łączonym buprenorfina/nalokson w ramach zintensyfikowanej terapii vs grupa II leczona produktem łączonym buprenorfina/nalokson w ramach standardowej terapii) **wykazało istotne statystycznie ($p<0,05$) różnice** między nimi w wartościach oceny w subskali ARI dotyczącej ryzykownych zachowań związanych ze stosowaniem narkotyków w 1., 2. i 3. miesiącu leczenia na korzyść grupy I leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w ramach zintensyfikowanej terapii. Autorzy badania [85] wykazali istotną statystycznie różnicę w zakresie analizowanego punktu końcowego między porównywanymi grupami ($p=0,003$; dane Autorów badania) w całym okresie leczenia, ale nie wykazali istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do wpływu czasu trwania leczenia na uzyskane wyniki ($p=0,22$; dane Autorów badania), jak i interakcji między porównywanymi grupami i czasem trwania leczenia ($p=0,80$; dane Autorów badania).

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 178. Liczba i odsetek uczestników badania z wykrywalnym poziomem wiremii oraz zgłaszających ryzykowne zachowania seksualne w trakcie odurzenia narkotykowego/ alkoholowego w grupie I leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w ramach zintensyfikowanej terapii w porównaniu do grupy II otrzymującej produkt łączony buprenorfina/nalokson w ramach standardowej terapii w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [85].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa I Buprenorfina/nalokson (zintensyfikowana terapia) N=22 [n* (%)]	Grupa II Buprenorfina/nalokson (standardowa terapia) N=25 [n* (%)]	RR/ Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Wykrywalny poziom wiremii	Wartości wstępne	13 (60)	14 (56)	1,06 [0,63; 1,75]	>0,05	-
	1. miesiąc	11 (48)	15 (59)	0,83 [0,48; 1,40]	>0,05	-
	2. miesiąc	7 (34)	12 (47)	0,66 [0,31; 1,34]	>0,05	-
	3. miesiąc	10 (45)	9 (35)	1,26 [0,63; 2,54]	>0,05	-
Ocena w subskali ARI – ryzykowne zachowania seksualne w trakcie odurzenia	Wartości wstępne	4 (16)	10 (38)	0,45 [0,17; 1,16]	>0,05	-
	1. miesiąc	0 (0)	5 (20)	Peto OR =0,13 [0,02; 0,80]	<0,05	5 [3; 29]
	2. miesiąc	0 (0)	8 (31)	Peto OR =11 [0,02; 0,49]	<0,05	4 [2; 7]
	3. miesiąc	0 (0)	5 (21)	Peto OR =0,13 [0,02; 0,80]	<0,05	5 [3; 29]

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Nie stwierdzono istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy między porównywanymi grupami (grupa I leczona produktem łączonym buprenorfina/nalokson w ramach zintensyfikowanej terapii vs grupa II leczona produktem łączonym buprenorfina/nalokson w ramach standardowej terapii) w zakresie odsetka uczestników badania z wykrywalnym poziomem wiremii w żadnym z analizowanych odcinków czasu. Natomiast, Autorzy badania [85] wykazali istotny statystycznie ($p = 0,02$) wpływ czasu trwania leczenia na redukcję poziomu wiremii. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między porównywanymi grupami ($p = 0,84$; dane Autorów badania), interakcja między porównywanymi grupami i czasem trwania leczenia była również nieistotna statystycznie ($p = 0,27$; dane Autorów badania).

Nie stwierdzono istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy między porównywanymi grupami w wartościach wstępnych ryzykownych zachowań seksualnych w trakcie odurzenia narkotykowego/ alkoholowego ocenianych na podstawie skali ARI. Natomiast, **w trakcie leczenia odsetek uczestników badania zgłaszających ryzykowne zachowania seksualne w trakcie odurzenia narkotykowego/ alkoholowego uległ istotnej statystycznie ($p > 0,05$) redukcji w grupie I**

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w ramach zintensyfikowanej terapii w porównaniu do grupy II leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w ramach standardowej terapii. Autorzy badania [85] wykazali również istotną statystycznie ($p=0,002$) różnicę między porównywanymi grupami w zakresie redukcji ryzykownych zachowań seksualnych w trakcie odurzenia narkotykowego/ alkoholowego ocenianych na podstawie skali ARI. Natomiast, czas trwania leczenia nie miał istotnego statystycznie wpływu na uzyskane wyniki ($p=0,11$; dane Autorów badania), interakcja między porównywanymi grupami i czasem trwania leczenia również okazała się nieistotna statystycznie ($p=0,56$; dane Autorów badania).

Ocena stosowanego leczenia

W ramach badania [85]-[86] oceniono również zastosowane leczenie w oparciu o wysokość dawki leku oraz odbyte i nieodbyte wizyty kontrolne w ośrodku i czas ich trwania [85].

Tabela 179. Ocena stosowanego leczenia w grupie I leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w ramach zintensyfikowanej terapii w porównaniu do grupy II otrzymującej produkt łączony buprenorfina/nalokson w ramach standardowej terapii w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [85].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa I Buprenorfina/ nalokson (zintensyfikowana terapia) N=22 [średnia±SD]	Grupa II Buprenorfina/ nalokson (standardowa terapia) N=25 [średnia±SD]	MD [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
Dawka buprenorfiny/naloksonu [mg]	1. miesiąc	15,7±2,7	16,5±4,4	-0,8 [-2,92; 1,32]	>0,05	-
	2. miesiąc	16,6±3,5	16,8±5,8	-0,2 [-2,99; 2,59]	>0,05	-
	3. miesiąc	16,8±3,7	17,7±5,2	-0,9 [-3,51; 1,71]	>0,05	-
Odbyte wizyty kontrolne w miesiącu [N]	1. miesiąc	1,7±0,7	1,8±0,8	-0,1 [-0,53; 0,33]	>0,05	-
	2. miesiąc	1,5±0,8	1,7±0,8	-0,2 [-0,54; 0,14]	>0,05	-
	3. miesiąc	1,5±0,8	1,7±0,6	-0,2 [-0,60; 0,20]	>0,05	-
Czas trwania wizyt kontrolnych w miesiącu [minuty]	1. miesiąc	14,6±2,8	15,8±4,3	-1,2 [-3,31; 0,91]	>0,05	-
	2. miesiąc	15,2±1,3	14,0±4,1	1,2 [-0,59; 2,99]	>0,05	-
	3. miesiąc	15,8±5,2	14,8±3,7	1,0 [-1,56; 3,56]	>0,05	-
Nieodbyte wizyty kontrolne w miesiącu [N]	1. miesiąc	0,05±0,23	0,17±0,39	-0,12 [-0,31; 0,07]	>0,05	-
	2. miesiąc	0,36±0,63	0,48±0,75	-0,12 [-0,52; 0,28]	>0,05	-
	3. miesiąc	0,46±0,88	0,39±0,61	0,07 [-0,36; 0,50]	>0,05	-

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Nie wykazano istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy między porównywanymi grupami (grupa I leczona produktem łączonym buprenorfina/nalokson w ramach zintensyfikowanej terapii vs grupa II leczona produktem łączonym buprenorfina/nalokson w ramach standardowej terapii) w odniesieniu do wysokości średniej dobowej dawki produktu łączonego buprenorfina/nalokson w każdym z analizowanych odcinków czasu trwania badania. Autorzy badania [85] również nie wykazali istotnej statystycznie ($p=0,49$) różnicy między porównywanymi grupami, czas trwania leczenia także nie miał istotnego statystycznie wpływu na uzyskane wyniki ($p=0,58$), podobnie interakcja między porównywanymi grupami i czasem trwania leczenia okazała się nieistotna statystycznie ($p=0,94$).

Brak istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy między porównywanymi grupami odnotowano również w zakresie średniej liczby odbytych wizyt kontrolnych w ośrodku w ciągu miesiąca w każdym z analizowanych odcinków czasu trwania badania. Autorzy badania [85] również nie wykazali istotnej statystycznie ($p=0,21$) różnicy między porównywanymi grupami, czas trwania leczenia także nie miał istotnego statystycznie wpływu na uzyskane wyniki ($p=0,51$), podobnie interakcja między porównywanymi grupami i czasem trwania leczenia okazała się nieistotna statystycznie ($p=0,98$).

Średni czas trwania wizyt kontrolnych w ośrodku w każdym z analizowanych odcinków czasu trwania badania **był podobny ($p > 0,05$)** między porównywanymi grupami. Autorzy badania [85] również nie wykazali istotnej statystycznie ($p=0,53$) różnicy między porównywanymi grupami, czas trwania leczenia także nie miał istotnego statystycznie wpływu na uzyskane wyniki ($p=0,80$), podobnie interakcja między porównywanymi grupami i czasem trwania leczenia okazała się nieistotna statystycznie ($p=0,23$).

Nie wykazano istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy między porównywanymi grupami w odniesieniu do liczby niedoświadczonych wizyt kontrolnych w ośrodku w każdym z analizowanych odcinków czasu trwania badania. Autorzy badania [85] również nie wykazali istotnej statystycznie ($p=0,66$) różnicy między porównywanymi grupami, podobnie interakcja między porównywanymi grupami i czasem trwania leczenia okazała się nieistotna statystycznie ($p=0,79$). Natomiast, czas trwania leczenia miał istotny statystycznie wpływ na wzrost częstości opuszczania wizyt kontrolnych ($p=0,02$; dane Autorów badania).

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



5.4.1.2. Analiza profilu bezpieczeństwa stosowania produktu łączonego: buprenorfina/nalokson (produkt leczniczy Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie (porównanie bezpośrednie na podstawie wyników randomizowanych badań klinicznych; populacja ogólna lub populacja osób zakażonych wirusem HIV; I linia leczenia)

Badanie o akronimie POATS: Weiss et al. 2010 [11], Weiss et al. 2011 [12], Weiss et al. 2011 [13], Potter et al. 2010 [14], Upadhyay et al. 2010 [15]-[16], Dreifuss et al. 2013 [25], Nielsen et al. 2014 [26], Sparenborg et al. 2012 [27], Griffin et al. 2014 [28], NCT00316277 [17]-[18]

Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych

W ramach badania [19]-[30] oceniano liczbę i odsetek uczestników, u których wystąpiły działania niepożądane w trakcie leczenia uzależnienia od opioidów [21], [30]. W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane występujące u co najmniej 5% uczestników badania [30].

Tabela 180. Liczba i odsetek uczestników, u których wystąpiły działania niepożądane w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach standardowego leczenia uzależnienia uzupełnionego sesjami poradnictwa z zakresu leczenia uzależnienia w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem w ramach standardowego leczenia uzależnienia od opioidów w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [30].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Buprenorfina/nalokson (standardowe leczenie + poradnictwo) N=329 [n (%)]	Grupa kontrolna Buprenorfina/nalokson (standardowe leczenie) N=324 [n (%)]	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Działania niepożądane (ogółem)	277 (84,2)*	265 (81,8)*	1,03 [0,96; 1,11]	>0,05	-
Zaparcia	42 (12,77)	62 (19,14)	0,67 [0,47; 0,95]	<0,05	NNT=16 [9; 132]
Nudności	46 (13,98)	38 (11,73)	1,19 [0,80; 1,78]	>0,05	-
Wymioty	27 (8,21)	30 (9,26)	0,89 [0,54; 1,45]	>0,05	-
Ból zębów	19 (5,78)	22 (6,79)	0,85 [0,47; 1,53]	>0,05	-
Zmęczenie	18 (5,47)	17 (5,25)	1,04 [0,55; 1,97]	>0,05	-
Zapalenie nosogardzieli	21 (6,38)	15 (4,63)	1,38 [0,73; 2,60]	>0,05	-
Bóle pleców	16 (4,86)	24 (7,41)	0,66 [0,36; 1,20]	>0,05	-
Bóle głowy	108 (32,83)	83 (25,62)	1,28	<0,05	NNH=14

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Buprenorfina/nalokson (standardowe leczenie + poradnictwo) N=329 [n (%)]	Grupa kontrolna Buprenorfina/nalokson (standardowe leczenie) N=324 [n (%)]	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
			[1,01; 1,63]		[8; 442]
Bezsennaść	39 (11,85)	47 (14,51)	0,82 [0,55; 1,21]	>0,05	-
Niepokój	30 (9,12)	24 (7,41)	1,23 [0,74; 2,05]	>0,05	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. Terminologia MedDra.

W grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach standardowego leczenia uzależnienia uzupełnionego udziałem w sesjach poradnictwa z zakresu leczenia uzależnienia, **w porównaniu do grupy kontrolnej** otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem w ramach jedynie standardowego leczenia uzależnienia, **istotnie statystycznie ($p < 0,05$)**:

- **rzadziej występowały zaparcia,**
- **częściej występowały bóle głowy.**

Obliczenia wykazały, że leczenie połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach standardowego leczenia uzależnienia uzupełnionego udziałem w sesjach poradnictwa z zakresu leczenia uzależnienia, zamiast jedynie standardowego leczenia uzależnienia, u 1 uczestnika na:

- 16 osób nie wystąpi zaparcie,
- 14 osób wystąpi ból głowy,

w okresie obserwacji wynoszącym 36 tygodni.

Ryzyko wystąpienia następujących działań niepożądanych było porównywalne ($p > 0,05$) w obu ocenianych grupach (w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach standardowego leczenia uzależnienia uzupełnionego udziałem w sesjach poradnictwa z zakresu leczenia uzależnienia oraz w grupie kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem w ramach jedynie standardowego leczenia uzależnienia): działania niepożądane ogółem, nudności, wymioty, ból zębów, zmęczenie, zapalenie nosogardzieli, bóle pleców, bezsennaść, niepokój.

W fazie I badania odnotowano wystąpienie co najmniej 1 działania niepożądanego u 83,0% uczestników (N=542); najczęstsze działania niepożądane to: ból głowy odnotowany u 29,2% uczestników (N=191), zaparcia u 15,9% uczestników (N=104), bezsennaść u 13,2% uczestników (N=86). Ponadto, 2,3% uczestników (N=15) zrezygnowało z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych [21]. W fazie II badania odnotowano wystąpienie co najmniej 1 działania niepożądanego u 60,0% uczestników (N=216); najczęstsze działania niepożądane to: ból głowy odnotowany u 27,2% uczestników (N=98), zapalenie nosogardzieli u 23,9% uczestników (N=86),

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



nudności u 16,9% uczestników (N=61), a 2,5% uczestników (N=9) zrezygnowało z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych [21].

Ciężkie działania niepożądane

W badaniu [19]-[30] oceniano również liczbę i odsetek uczestników, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane w trakcie leczenia uzależnienia od opioidów [21], [30].

Tabela 181. Liczba i odsetek uczestników, u których wystąpiły działania niepożądane w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach standardowego leczenia uzależnienia uzupełnionego sesjami poradnictwa z zakresu leczenia uzależnienia w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem w ramach standardowego leczenia uzależnienia od opioidów w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [30].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Buprenorfina/nalokson (standardowe leczenie + poradnictwo) N=329 [n (%)]	Grupa kontrolna Buprenorfina/nalokson (standardowe leczenie) N=324 [n (%)]	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
Ciężkie działania niepożądane (ogółem)	6 (1,82)	5 (1,54)	RR=1,18 [0,39; 3,62]	>0,05	-
Wrzód żołądka	1 (0,30)	0 (0)	7,28 [0,14; 366,81]	>0,05	-
Zapalenie trzustki	1 (0,30)	0 (0)	7,28 [0,14; 366,81]	>0,05	-
Zapalenie płuc	1 (0,30)	0 (0)	7,28 [0,14; 366,81]	>0,05	-
Przypadkowe przedawkowanie	1 (0,30)	0 (0)	7,28 [0,14; 366,81]	>0,05	-
Odwodnienie	0 (0)	1 (0,31)	0,13 [0,00; 6,72]	>0,05	-
Hiperglikemia	1 (0,30)	0 (0)	7,28 [0,14; 366,81]	>0,05	-
Napad padaczkowy duży (Grand Mal)	1 (0,30)	0 (0)	7,28 [0,14; 366,81]	>0,05	-
Myśli samobójcze	0 (0)	2 (0,62)	0,13 [0,01; 2,13]	>0,05	-
Niepokój	0 (0)	1 (0,31)	0,13 [0,00; 6,72]	>0,05	-
Zatrzymanie moczu	1 (0,30)	0 (0)	7,28 [0,14; 366,81]	>0,05	-
Cysta na jajniku	0 (0)	1 (0,31)	0,13 [0,00; 6,72]	>0,05	-
Skřęt jajnika	0 (0)	1 (0,31)	0,13 [0,00; 6,72]	>0,05	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. Terminologia MedDra. W przypadku nie wystąpienia określonego punktu końcowego w jednej z grup, wyniki obliczono za pomocą Peto OR.

Ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych: ogółem oraz poszczególnych, ciężkich działań niepożądanych analizowanych w tabeli powyżej, było porównywalne ($p>0,05$) w obu ocenianych grupach (w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



naloksonem w ramach standardowego leczenia uzależnienia uzupełnionego udziałem w sesjach poradnictwa z zakresu leczenia uzależnienia oraz w grupie kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem w ramach jedynie standardowego leczenia uzależnienia).

Odnotowano również 12 ciężkich działań niepożądanych w fazie I i 24 ciężkich działań niepożądanych w fazie II badania u 21 uczestników. Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były zaburzenia psychiczne (7/36), w tym 5 przypadków depresji prowadzącej do hospitalizacji, 2 przypadki zanotowano w fazie I i 3 przypadki w fazie II badania - w części końcowej zmniejszania dawki leku [21].

Amass et al. 2011 [31], NCT00604188 [32]

Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych

W ramach badania [31]-[32] oceniano liczbę i odsetek uczestników, którzy zrezygnowali z udziału w badaniu w wyniku wystąpienia działań niepożądanych [31].

Tabela 182. Liczba i odsetek uczestników, którzy zrezygnowali z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano bezpośrednią indukcję leku, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano pośrednią indukcję za pomocą buprenorfiny, w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [31].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Buprenorfina/nalokson (bezpośrednia indukcja) N=93 [n (%)]	Grupa kontrolna Buprenorfina/nalokson (pośrednia indukcja) N=94 [n (%)]	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych	1 (1)	4 (4)	0,25 [0,04; 1,64]	>0,05	-

* wartości obliczone przez autorów analizy.

W grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano bezpośrednią indukcję leku, **podobny ($p > 0,05$) odsetek uczestników zrezygnował z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych w porównaniu do odsetka uczestników w grupie kontrolnej** otrzymującej połączeniem buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano pośrednią indukcję za pomocą buprenorfiny.

Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych

W badaniu [31]-[32] oszacowano liczbę i odsetek uczestników, u których wystąpiły działania niepożądane, z uwzględnieniem podziału na: ciężkie, poważne i najczęściej występujące [31], [32].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 183. Liczba i odsetek uczestników, u których wystąpiły działania niepożądane w grupie badanej leczonej buprenorfiną w połączeniu z naloksonem, w której zastosowano bezpośrednią indukcję leku, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej buprenorfinę w połączeniu z naloksonem, w której zastosowano pośrednią indukcję leku za pomocą buprenorfiny, w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie od opioidów [31], [32].

Analizowany parametr kliniczny	Referencja	Grupa badana Buprenorfina/nalokson (bezpośrednia indukcja) [n (%)]	Grupa kontrolna Buprenorfina/nalokson (pośrednia indukcja) [n (%)]	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
≥1 działanie niepożądane (ogółem)	[31]	70/93 (75)	70/94 (74)	1,01 [0,85; 1,20]	>0,05	-
≥1 działanie niepożądane w fazie indukcji	[31]	49/93 (53)	48/94 (51)	1,03 [0,78; 1,36]	>0,05	-
≥1 działanie niepożądane w fazie otwartej badania	[31]	58/90 (64)	55/88 (63)	1,03 [0,82; 1,29]	>0,05	-
Działanie niepożądane zagrażające życiu (wysypka)	[31]	0/93 (0)*	1/94 (1,1)*	Peto OR =0,14 [0,00; 6,89]	>0,05	-
Działania niepożądane związane z leczeniem w fazie indukcji	[31]	30*/93 (32)	31*/94 (33)	0,98 [0,65; 1,47]	>0,05	-
Działania niepożądane związane z leczeniem w fazie otwartej badania	[31]	34*/90 (38)	37*/88 (42)	0,90 [0,63; 1,29]	>0,05	-
Poważne (ang. <i>severe</i>) działania niepożądane	[31]	14/93 (15,1)*	14/94 (14,9)*	1,01 [0,52; 1,98]	>0,05	-
Poważne lub zagrażające życiu działania niepożądane związane z leczeniem	[31]	5/93 (5,4)*	5/94 (5,3)*	1,01 [0,32; 3,17]	>0,05	-
Zgony w trakcie badania i w ciągu 30 dni po jego zakończeniu	[31]	0/93 (0)*	0/94 (0)*	-	-	-
Ciężkie (ang. <i>serious</i>) działania niepożądane	[31] [32]	1/93 (1,1)*	3/94 (3,2)*	0,34 [0,05; 2,31]	>0,05	-
Najczęściej występujące w badaniu działania niepożądane (≥5% uczestników)						
Bezsenna	[31] [32]	25*/93 (27)	26*/94 (28)	0,97 [0,61; 1,55]	>0,05	-
Nadmierne pocenie	[31]	22*/93 (24)	21*/94 (22)	1,06 [0,63; 1,78]	>0,05	-
Niepokój	[31] [32]	19*/93 (20)	16*/94 (17)	1,20 [0,66; 2,17]	>0,05	-
Uzależnienie od narkotyków	[31]	17*/93 (18)	10*/94 (11)	1,72 [0,85; 3,52]	>0,05	-
Wymioty	[31] [32]	15*/93 (16)	11*/94 (12)	1,38 [0,68; 2,81]	>0,05	-
Ból podbrzusza	[32]	5/93 (5,38)	4/94 (4,26)	1,26 [0,38; 4,24]	>0,05	-
Ból górnej części brzucha		1/93 (1,08)	6/94 (6,38)	0,17 [0,03; 1,04]	>0,05	-
Nudności		8/93 (8,60)	14/94 (14,89)	0,58 [0,26; 1,28]	>0,05	-
Ból zębów		6/93 (6,45)	1/94 (1,06)	6,06 [0,99; 38,01]	>0,05	-
Oslabienie		8/93 (8,60)	5/94 (5,32)	1,62 [0,58; 4,56]	>0,05	-
Dreszcze		3/93 (3,23)	6/94 (6,38)	0,51 [0,14; 1,79]	>0,05	-
Uczucie zimna		7/93 (7,53)	10/94 (10,64)	0,71 [0,29; 1,72]	>0,05	-

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Analizowany parametr kliniczny	Referencja	Grupa badana Buprenorfina/nalokson (bezpośrednia indukcja) [n (%)]	Grupa kontrolna Buprenorfina/nalokson (pośrednia indukcja) [n (%)]	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
Bóle mięśniowe		7/93 (7,53)	11/94 (11,70)	0,64 [0,27; 1,54]	>0,05	-
Bóle głowy		7/93 (7,53)	9/94 (9,57)	0,79 [0,31; 1,96]	>0,05	-
Senność		10/93 (10,75)	7/94 (7,45)	1,44 [0,59; 3,54]	>0,05	-
Wzburzenie		8/93 (8,60)	5/94 (5,32)	1,62 [0,58; 4,56]	>0,05	-
Wyciek z nosa		7/93 (7,53)	5/94 (5,32)	1,42 [0,49; 4,10]	>0,05	-
Uderzenia gorąca		5/93 (5,38)	4/94 (4,26)	1,26 [0,38; 4,24]	>0,05	-
Działania niepożądane najczęściej występujące w podwójnie zamaskowanej fazie badania						
Bezsenna	[31]	17*/93 (18)	19*/94 (20)	0,90 [0,51; 1,62]	>0,05	-
Nadmierne pocenie		14*/93 (15)	13*/94 (14)	1,09 [0,55; 2,16]	>0,05	-
Niepokój		13*/93 (14)	8*/94 (9)	1,64 [0,73; 3,71]	>0,05	-
Wrażenie zimna		7*/93 (8)	7*/94 (7)	1,01 [0,38; 2,67]	>0,05	-
Wzburzenie		7*/93 (8)	3*/94 (3)	2,36 [0,69; 8,20]	>0,05	-
Działania niepożądane najczęściej występujące w fazie otwartej badania						
Uzależnienie od narkotyków	[31]	14*/90 (16)	9*/88 (10)	1,52 [0,71; 3,29]	>0,05	-
Nadmierne pocenie		10*/90 (11)	12*/88 (14)	0,81 [0,38; 1,75]	>0,05	-
Wymioty		10*/90 (11)	6*/88 (7)	1,63 [0,64; 4,17]	>0,05	-
Niepokój		8*/90 (9)	9*/88 (10)	0,87 [0,36; 2,09]	>0,05	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. Terminologia MedDRA 12.1. W przypadku nie wystąpienia określonego punktu końcowego w jednej z grup, wyniki obliczono za pomocą Peto OR.

W grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano bezpośrednią indukcję leku oraz **w grupie kontrolnej** otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano pośrednią indukcję za pomocą buprenorfiny u **porównywalnego (p>0,05) odsetka uczestników badania odnotowano następujące działania niepożądane:** ≥1 działanie niepożądane (ogółem), ≥1 działanie niepożądane występujące w fazie indukcji, ≥1 działanie niepożądane występujące w fazie otwartej, działania niepożądane zagrażające życiu (wysypka), działania niepożądane związane z leczeniem występujące w fazie indukcji, działania niepożądane związane z leczeniem występujące w fazie otwartej badania, poważne (ang. *severe*) działania niepożądane, poważne lub zagrażające życiu działania niepożądane związane z leczeniem, ciężkie (ang. *serious*) działania niepożądane, najczęściej występujące w badaniu działania niepożądane (≥5% uczestników: bezsenność, nadmierne pocenie, niepokój, uzależnienie od narkotyków, wymioty, ból podbrzusza, ból górnej części brzucha, nudności, ból zębów, osłabienie, dreszcze, uczucie zimna, bóle mięśniowe, bóle głowy, senność, wzburzenie, wyciek z nosa, uderzenia

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



gorąca), działania niepożądane najczęściej występujące w podwójnie zamaskowanej fazie badania (bezsenna, nadmierne pocenie, niepokój, wrażenie zimna, wzburzenie), działania niepożądane najczęściej występujące w fazie otwartej badania (uzależnienie od narkotyków, nadmierne pocenie, wymioty, niepokój).

Ponadto, w trakcie całego badania i w ciągu 30 dni po jego zakończeniu nie odnotowano żadnego przypadku zgonu [31].

W sumie u 75% (140/187) uczestników wystąpiło co najmniej 1 działanie niepożądane, u 52% (97/187) uczestników w podwójnie zamaskowanej fazie indukcji leczenia (1.-2. dzień) oraz u 63% (113/187) w fazie otwartej badania (3.-28. dzień). Działania niepożądane zwykle były łagodne lub umiarkowane w nasileniu. Działania niepożądane prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem wystąpiły u 51% (95/187) uczestników. Poważne (ang. *severe*) działania niepożądane wystąpiły u 7% (14/187) uczestników badania oraz wystąpiło 1 działanie niepożądane zagrażające życiu (w grupie kontrolnej). Większość poważnych działań niepożądanych zgłaszano w fazie podwójnie zamaskowanej badania, 14 z 27 poważnych działań niepożądanych uznano za niezwiązane z zastosowanym leczeniem. Ciężkie (ang. *serious*) działania niepożądane wystąpiły u 4 uczestników: w grupie badanej u 1 uczestnika wystąpiły 3 ciężkie działania niepożądane, a 3 uczestników w grupie kontrolnej doświadczyło po 1 ciężkim działaniu niepożądany. Uznano, że wszystkie ciężkie działania niepożądane nie były związane z zastosowanym leczeniem (z 1 wyjątkiem) i doprowadziły one do hospitalizacji uczestników badania [31].

Ciężkie działania niepożądane objęły (po jednym zdarzeniu) w grupie badanej: depresję, uzależnienie od narkotyków, zaburzenia osobowości, a w grupie kontrolnej: ropień kończyny, padaczkę, wysypkę [32].

Woody et al. 2008 [41], Warden et al. 2012 [42], Meade et al. 2010 [43], Subramaniam et al. 2011 [44], Chakrabarti et al. 2010 [45], Wilcox et al. 2012 [46], Wilcox et al. 2013 [47], Hill et al. 2013 [48], NCT00078130 [49]

Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych

W ramach badania [41]-[49] nie odnotowano żadnego ciężkiego działania niepożądanego związanego ze stosowaniem połączenia buprenorfiny z naloksonem, również żaden uczestnik nie zrezygnował z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Najczęściej występującym działaniem niepożądany był ból głowy, występujący u 16%-21% uczestników. Inne działania niepożądane zgłosiło mniej niż 10% uczestników i były one typowe dla problemów leczenia spotykanych w ramach podstawowej opieki zdrowotnej oraz leczenia uzależnienia od opioidów (np. nudności, bezsenność, ból brzucha, wymioty, niepokój). Zanotowano 1 zgon u uczestnika z grupy

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



badanej (12 tygodni leczenia połączeniem buprenorfiny z naloksonem), który przerwał leczenie po przyjęciu 3 dawek, przyczyną zgonu było przedawkowanie metadonu. Ponadto, 4 uczestników (po 2 z każdej grupy) zakaziło się wirusem zapalenia wątroby typu C w ciągu 12 tygodni trwania badania [41].

Bell et al. 2007 [50], Bell et al. 2008 [51]

Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych

W ramach badania [50]-[51] oceniano ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, w tym ciężkich działań niepożądanych [50].

Tabela 184. Liczba i odsetek uczestników, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane w grupie badanej leczonej buprenorfiną w średniej dobowej dawce 12 mg w połączeniu buprenorfiny z naloksonem pod nadzorem w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej buprenorfinę w średniej dobowej dawce 11 mg w połączeniu buprenorfiny z naloksonem bez nadzoru w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [50].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Buprenorfina/nalokson (nadzór) N=61 [n (%)]	Grupa kontrolna Buprenorfina/nalokson (brak nadzoru) N=58 [n (%)]	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
Ciężkie działania niepożądane (ogółem)	1 (1,6)*	5 (8,6)*	0,19 [0,03; 1,18]	>0,05	-

* wartości obliczone przez autorów analizy.

W grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem pod nadzorem **odsetek uczestników, u których odnotowano ciężkie działania niepożądane był porównywalny ($p>0,05$) względem grupy kontrolnej** otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem bez nadzoru.

W badaniu [50]-[51] odnotowano 6 ciężkich działań niepożądanych, wymagających hospitalizacji: u 2 uczestników wystąpiły bóle w klatce piersiowej, które zdiagnozowano jako chorobę wieńcową, u 1 uczestnika wystąpiło zakażenie dróg moczowych, u 1 uczestnika przeprowadzono biopsję wątroby, 1 uczestniczkę hospitalizowano z powodu napaści na tle seksualnym, u 1 uczestnika stwierdzono zapalenie tkanki łącznej. Wspomniane działania niepożądane nie były związane z zastosowanym leczeniem [50].

Blondell et al. 2010 [69], NCT00552578 [70]-[71]

W ramach badania [69]-[71] oceniano częstość występowania działań niepożądanych, w tym również ciężkich działań niepożądanych. **W obu porównywanych grupach** (grupa badana leczona buprenorfiną w stałej dawce w połączeniu buprenorfiny z naloksonem w ramach leczenia

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



podtrzymującego i grupa kontrolna leczona buprenorfiną w stopniowo zmniejszanej dawce w połączeniu buprenorfiny z naloksonem w ramach detoksyfikacji) **nie odnotowano żadnego przypadku wystąpienia działania niepożądanego, w tym również ciężkiego działania niepożądanego** [71].

Lucas et al. 2012 [72], Sugarman et al. 2011 [73], NCT00270257 [74]

W ramach badania [72]-[74] oceniano występowanie działań niepożądanych oraz zmiany w wynikach badań laboratoryjnych w ciągu pierwszych 4 tygodni leczenia wspólnie u wszystkich uczestników, niezależnie od ich randomizacji do krótkotrwałego czy długotrwałego leczenia. Nie stwierdzono żadnego przypadku objawów przyspieszonego odstawienia opioidów w fazie indukcji leczenia. Stosowanie się do zaleceń protokołu badania oceniono wysoko, 97% (145/150) uczestników ukończyło fazę indukcji leczenia, a 89% uczestników (134/150) odbyło 4 pierwsze wizyty w ośrodku dotyczące poradnictwa z zakresu leczenia uzależnienia. W 4. tygodniu leczenia 77% (114/150) uczestników zgodziło się ze stwierdzeniem, że leczenie połączeniem buprenorfiny z naloksonem jest pomocą, jedynie 1% (2/150) uczestników wyraził negatywną opinię dotyczącą samopoczucia po zastosowaniu leku [72].

Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych

W badaniu [72]-[74] oceniano ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w trakcie 4 pierwszych tygodni leczenia. Odnotowano jedynie 2 działania niepożądane: zapalenie żołądka i jelit oraz zapalenie kości i szpiku, obydwie w 3. stopniu nasilenia i prawdopodobnie niezwiązane z zastosowanym leczeniem [72].

Ryzyko wystąpienia zmian w wynikach badań laboratoryjnych

W ramach badania [72]-[74] oszacowano również ryzyko wystąpienia zmian w wynikach badań laboratoryjnych w trakcie 4 pierwszych tygodni leczenia względem wartości wstępnych odnotowanych przy naborze do badania [72].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 185. Liczba i odsetek uczestników, u których wystąpiły zmiany w wynikach badań laboratoryjnych w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach krótkotrwałej terapii (18 dni lub czas trwania zależny od decyzji badacza) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem w ramach długotrwałej terapii (52 tygodnie) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie – wyniki podano wspólnie dla obu grup [72].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Buprenorfina/nalokson (krótkotrwała terapia)	Grupa kontrolna Buprenorfina/nalokson (długotrwała terapia)	MD [95% CI]	Wartość p [^]	NNT/NNH [95% CI]
	N=150 [średnia zmiana od oceny wstępnej [95% CI]] *				
Stężenie hemoglobiny [g/dL]	0,01 [-0,12; 0,15]		-	0,85	-
Liczba płytek krwi [K/mm ³]	-23 [-31; -16]		-	<0,001	-
Liczba leukocytów [K/mm ³]	-0,2 [-0,5; 0,2]		-	0,30	-
Stężenie kreatyniny [mg/dL]	0,03 [0,01; 0,04]		-	<0,001	-
Stężenie aminotransferazy alaninowej [jednostki/L]	18 [12; 24]		-	<0,001	-
Stężenie całkowitej bilirubiny [mg/dL]	0,07 [0,03; 0,11]		-	<0,001	-

* uwzględniono płeć i ośrodek leczenia p<0,001. ^ wartości podane w publikacji [72].

W ciągu pierwszych 4 tygodni leczenia połączeniem buprenorfiny z naloksonem wystąpił istotny statystycznie (p<0,001):

- spadek liczby płytek krwi,
- wzrost stężenia kreatyniny, aminotransferazy alaninowej i całkowitej bilirubiny,

względem wartości wstępnych przy naborze do badania [72].

Nie stwierdzono żadnych istotnych statystycznie (p>0,05) zmian w stężeniu hemoglobiny oraz w liczbie leukocytów w ciągu pierwszych 4 tygodni leczenia połączeniem buprenorfiny z naloksonem [72].

Nasilenie odnotowanych zmian w wynikach badań laboratoryjnych oceniono na 2-3 stopnie. Nie zgłoszono żadnych zmian w wynikach badań laboratoryjnych ocenionych na 4 stopnie (terminologia działań niepożądanych i ocena ich nasilenia według *Division of AIDS Adverse Event Tables*) [72].

Dodatkowe analizy wykazały, że ośrodek leczenia i podwyższone wartości aminotransferazy alaninowej przed rozpoczęciem leczenia były istotnie statystycznie (p<0,05) związane ze wzrostem stężenia aminotransferazy alaninowej w okresie leczenia. Natomiast: płeć, obecność reaktywnych antygenów powierzchniowych wirusa zapalenia wątroby typu B, obecność reaktywnych przeciwciał przeciw

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



wirusowi zapalenia wątroby typu C, spożycie alkoholu, pozytywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność benzodiazepin, przy naborze do badania nie były istotnie statystycznie ($p < 0,05$) związane ze wzrostem stężenia aminotransferazy alaninowej w okresie leczenia [72].

W ramach pozostałych badań uwzględnionych w niniejszej analizie dotyczącej skuteczności klinicznej połączenia buprenorfiny z naloksonem: [33]-[40], [52]-[54], [55]-[57], [58], [59]-[60], [61]-[66], [67], [75]-[76], [82]-[83], [84], [85]-[86], [89], nie oceniano profilu bezpieczeństwa stosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie.

5.4.1.3. Podsumowanie analizy klinicznej stosowania produktu łączonego: buprenorfina/nalokson (produkt leczniczy Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie (porównanie bezpośrednie na podstawie wyników randomizowanych badań klinicznych; populacja ogólna lub populacja osób zakażonych wirusem HIV; I linia leczenia)

W badaniu [19]-[30] wykazano, że w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach standardowego leczenia uzależnienia od opioidów uzupełnionego udziałem w sesjach poradnictwa z zakresu leczenia uzależnienia w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem w ramach jedynie standardowego leczenia uzależnienia od opioidów:

- **podobny ($p > 0,05$)** odsetek uczestników uzyskał korzystny wynik leczenia w fazie I badania, w fazie II badania i w fazie obserwacji,
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większy** odsetek uczestników w grupie badanej pozostał w całkowitej abstynencji od opioidów przez okres ostatnich 4 tygodni leczenia w fazie II badania w porównaniu do grupy kontrolnej,
- **podobny ($p > 0,05$)** odsetek uczestników pozostał w abstynencji od opioidów w ciągu ostatnich 4 tygodni fazy obserwacji,
- **podobny ($p > 0,05$)** odsetek uczestników nie ukończył udziału w badaniu,
- uczestnicy odbyli **podobną ($p > 0,05$)** ilość wizyt kontrolnych w ośrodku w ramach leczenia uzależnienia,
- **brak istotnej statystycznie ($p > 0,05$)** interakcji między: występowaniem lub nie przewlekłego

bólu, a stosowanym leczeniem oraz przyjmowaniem lub nie heroiny, a stosowanym leczeniem,

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) rzadziej** występowały zaparcia w **grupie badanej** w porównaniu do **grupy kontrolnej**,
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) częściej** występowały bóle głowy w **grupie badanej** w porównaniu do **grupy kontrolnej**,
- **podobny ($p > 0,05$)** odsetek uczestników doświadczył działań niepożądanych: działania niepożądane ogółem, nudności, wymioty, ból zębów, zmęczenie, zapalenie nosogardzieli, bóle pleców, bezsenność, niepokój,
- **podobny ($p > 0,05$)** odsetek uczestników doświadczył ciężkich działań niepożądanych: ogółem oraz poszczególnych, ciężkich działań niepożądanych.

W badaniu [31]-[32] wykazano, że w **grupie badanej** leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano bezpośrednią indukcję leku, w **porównaniu do grupy kontrolnej** otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano pośrednią indukcję leku za pomocą buprenorfiny, w ramach leczenia uzależnienia od opioidów:

- **podobny ($p > 0,05$)** odsetek uczestników ukończył udział w fazie indukcji leczenia oraz w fazie otwartej badania,
- **podobny ($p > 0,05$)** odsetek uczestników odpowiedział na leczenie,
- **podobny ($p > 0,05$)** odsetek uczestników miał pozytywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność morfiny (przy naborze do badania, w 1., 4., 8., 15., 22., 28. dniu trwania badania),
- **podobny ($p > 0,05$)** odsetek uczestników zgłosił dożylnie stosowanie heroiny (w 1. i 28. dniu badania) lub kokainy (w 28. dniu badania) w trakcie badania,
- **podobny ($p > 0,05$)** odsetek uczestników miał negatywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność narkotyków/ leków: tertahydrokabaninolu, kokainy, amfetaminy, benzodiazepin, metamfetaminy, morfiny, metadonu, w ostatnim 28. dniu trwania badania,
- **podobną ($p > 0,05$)** ocenę objawów odstawienia opiatów dokonaną przez uczestników badania w skali SOWS i przeprowadzoną przez badaczy w skali OOWS,
- **podobną ($p > 0,05$)** wartość wskaźnika stosowania się do zaleceń leczenia uczestników badania,
- **podobną ($p > 0,05$)** wartość wskaźnika kontynuacji leczenia (retencji) przez uczestników badania,
- **podobny ($p > 0,05$)** odsetek uczestników badania (respondentów) stosował się do zaleceń leczenia,
- **podobny ($p > 0,05$)** średni czas trwania leczenia,
- **podobny ($p > 0,05$)** odsetek uczestników ukończył leczenie w badaniu trwające co najmniej 28 dni,
- **podobną ($p > 0,05$)** średnią dobową dawkę buprenorfiny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem stosowano w trakcie leczenia w fazie otwartej badania,

- **podobną ($p > 0,05$)** ocenę w skali ASI-Lite w 28. dniu trwania badania odnośnie do: stanu zdrowia, alkoholizmu, narkomanii, stanu prawnego (karalności), relacji rodzinnych/ społecznych, stanu psychicznego,
- **istotną statystycznie ($p < 0,05$) redukcję** w średniej ocenie w skali ASI-Lite dotyczącej zadowolenia z zatrudnienia **w grupie badanej** w 28. dniu trwania badania w porównaniu do **grupy kontrolnej**,
- **podobny ($p > 0,05$)** odsetek uczestników zrezygnował z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych,
- **podobny ($p > 0,05$)** odsetek uczestników doświadczył następujących działań niepożądanych: ≥ 1 działanie niepożądane (ogółem), ≥ 1 działanie niepożądane występujące w fazie indukcji, ≥ 1 działanie niepożądane występujące w fazie otwartej, działania niepożądane zagrażające życiu (wysypka), działania niepożądane związane z leczeniem występujące w fazie indukcji, działania niepożądane związane z leczeniem występujące w fazie otwartej badania, poważne (ang. *severe*) działania niepożądane, poważne lub zagrażające życiu działania niepożądane związane z leczeniem, ciężkie (ang. *serious*) działania niepożądane, najczęściej występujące w badaniu działania niepożądane ($\geq 5\%$ uczestników: bezsenność, nadmierne pocenie, niepokój, uzależnienie od narkotyków, wymioty, ból podbrzusza, ból górnej części brzucha, nudności, ból zębów, osłabienie, dreszcze, uczucie zimna, bóle mięśniowe, bóle głowy, senność, wzburzenie, wyciek z nosa, uderzenia gorąca), działania niepożądane najczęściej występujące w podwójnie zamaskowanej fazie badania (bezsenność, nadmierne pocenie, niepokój, wrażenie zimna, wzburzenie), działania niepożądane najczęściej występujące w fazie otwartej badania (uzależnienie od narkotyków, nadmierne pocenie, wymioty, niepokój).

W badaniu [33]-[40] porównywano 3 grupy: w **grupie I** leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem zastosowano standardowe leczenie uzależnienia a leki rozdawano 1 raz na tydzień, w **grupie II** otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem zastosowano standardowe leczenie uzależnienia a leki rozdawano 3 razy na tydzień, w **grupie III** leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem zastosowano standardowe leczenie uzależnienia uzupełnione sesjami poradnictwa w zakresie leczenia uzależnienia a leki rozdawano 3 razy na tydzień, w ramach leczenia uzależnienia od opioidów. Wyniki porównań wykazały:

- **podobny ($p > 0,05$)** odsetek uczestników, którzy nie ukończyli udziału w badaniu między: grupą I i grupą II, między grupą I i grupą III oraz między grupą II i grupą III,
- **podobny ($p > 0,05$)** odsetek negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów między 3 ocenianymi grupami,
- **podobną ($p > 0,05$)** średnią maksymalną liczbę kolejnych tygodni pozostawania w abstynencji od opioidów między 3 ocenianymi grupami,
- **podobny ($p > 0,05$)** średni czas trwania udziału uczestników w badaniu między 3 ocenianymi

grupami,

- **podobny ($p > 0,05$)** odsetek uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu między: grupą I i grupą II, między grupą I i grupą III oraz między grupą II i grupą III,
- **podobny ($p > 0,05$)** odsetek uczestników skierowanych na inne leczenie między: grupą I i grupą II, między grupą I i grupą III oraz między grupą II i grupą III,
- **podobny ($p > 0,05$)** odsetek negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność kokainy między 3 ocenianymi grupami,
- **podobny ($p > 0,05$)** odsetek uczestników, u których stwierdzono co najmniej 1 pozytywny wynik testu toksykologicznego moczu na obecność kokainy i których skierowano na inne leczenie, między grupą I i grupą II, między grupą I i grupą III oraz między grupą II i grupą III,
- **brak istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$)** między 3 ocenianymi grupami odnośnie do korzystania z ośrodków zdrowia i pomocy społecznej,
- **podobny ($p > 0,05$)** średni odsetek dni, w czasie których uczestnicy stosowali się do zaleceń leczenia połączeniem buprenorfiny z naloksonem między 3 ocenianymi grupami,
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większe** zadowolenie z leczenia uczestników z **grupy I** w porównaniu do uczestników z **grupy II**.

W badaniu [33]-[40] nie oceniano profilu bezpieczeństwa.

W badania [41]-[49] wykazano, że w **grupie badanej** leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem przez 12 tygodni w **porównaniu do grupy kontrolnej** otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem przez 2 tygodnie w ramach detoksyfikacji w programie leczenia uzależnienia od opioidów u osób młodych w wieku 14-21 lat:

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większy** odsetek uczestników w **grupie badanej** ukończył zaplanowane leczenie w porównaniu do **grupy kontrolnej**,
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większy** odsetek uczestników w **grupie badanej** otrzymywał największe dawki leku (17-24 mg/dobę) w porównaniu do **grupy kontrolnej**,
- **podobny ($p > 0,05$)** odsetek uczestników przyjmował dawki leku w zakresie: 2-8 mg/dobę i 9-16 mg/dobę,
- **podobny ($p > 0,05$)** odsetek uczestników dostarczył wszystkie zaplanowane próbki moczu do testów toksykologicznych,
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszy** odsetek próbek moczu do testów toksykologicznych dostarczyli uczestnicy z **grupy badanej** w porównaniu do **grupy kontrolnej**,
- **podobny ($p > 0,05$)** odsetek uczestników miał pozytywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność opiatów w 4., 8., 12. tygodniu trwania badania,
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszy** odsetek pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność opiatów stwierdzono w **grupie badanej** w 4. oraz w 8. tygodniu trwania badania w porównaniu do **grupy kontrolnej**,

- **podobny ($p > 0,05$)** odsetek pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność opiatów stwierdzono w obu ocenianych grupach w 12. tygodniu trwania badania,
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większy** odsetek uczestników w **grupie badanej** kontynuował udział w leczeniu w 4., 8. i 12. tygodniu trwania badania w porównaniu do **grupy kontrolnej**,
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszy** odsetek uczestników brał udział w dodatkowym leczeniu uzależnienia w grupie badanej na zakończenie trwania badania (12. tydzień) w porównaniu do **grupy kontrolnej**,
- **podobny ($p > 0,05$)** odsetek uczestników brał udział w dodatkowym leczeniu uzależnienia w 12. miesiącu obserwacji,
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszy** odsetek zgłoszeń przyjmowania narkotyków przez uczestników w **grupie badanej** w porównaniu do **grupy kontrolnej** w odniesieniu do: opioidów i marihuany w 12. tygodniu trwania badania, kokainy w 12. tygodniu i 12. miesiącu trwania badania, dożylnego stosowania narkotyków w 12. tygodniu trwania badania,
- **podobny ($p > 0,05$)** odsetek zgłoszeń przyjmowania narkotyków przez uczestników z obu porównywanych grup w odniesieniu do: opioidów i marihuany w 12. miesiącu trwania badania, alkoholu w 12. tygodniu i 12. miesiącu trwania badania, dożylnego stosowania narkotyków w 12. miesiącu trwania badania,
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większy** odsetek uczestników w **grupie badanej** uczestniczył w sesjach poradnictwa z zakresu leczenia uzależnienia w ciągu 12 tygodni trwania badania w porównaniu do **grupy kontrolnej**,
- **podobny ($p > 0,05$)** odsetek uczestników stosował dodatkowe leczenie w 6., 9. i 12. miesiącu obserwacji,
- w zakresie analizy profilu bezpieczeństwa nie wystąpiło żadne ciężkie działanie niepożądane związane ze stosowaniem połączenia buprenorfiny z naloksonem, żaden uczestnik nie zrezygnował z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych, najczęściej występującym działaniem niepożądany był ból głowy (16%-21% uczestników), inne działania niepożądane zgłosiło mniej niż 10% uczestników (np. nudności, bezsenność, ból brzucha, wymioty, niepokój).

W ramach badania [50]-[51] wykazano, że w **grupie badanej** leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem pod nadzorem w **porównaniu do grupy kontrolnej** otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem bez nadzoru, w leczeniu uzależnienia od heroiny:

- **podobny ($p > 0,05$)** odsetek uczestników ukończył udział w badaniu,
- **podobny ($p > 0,05$)** odsetek uczestników kontynuował leczenie w ciągu 3 miesięcy trwania badania,
- **podobny ($p > 0,05$)** czas trwania leczenia,
- **podobną ($p > 0,05$)** średnią redukcję liczby dni, w czasie których uczestnicy stosowali heroinę w

trakcie 3 miesięcy udziału badaniu,

- **podobny ($p > 0,05$)** odsetek uczestników nie stosował heroiny w ciągu 1 miesiąca przed końcem badania,
- **brak istotnych statystycznie ($p > 0,05$)** różnic w odniesieniu do stosowania narkotyków innych od opioidowych,
- **brak istotnych statystycznie ($p > 0,05$)** różnic w zakresie poprawy stanu psychicznego, nasilenia: depresji, niepokoju, stresu,
- **brak istotnych statystycznie ($p > 0,05$)** zmian w ocenie jakości życia,
- **podobny ($p > 0,05$)** odsetek uczestników, u których odnotowano ciężkie działania niepożądane.

W badaniu [58], w którym porównywano **grupę badaną** leczoną połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ośrodku podstawowej opieki zdrowotnej pod nadzorem **względem grupy kontrolnej** leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w domu bez nadzoru, w leczeniu uzależnienia od opioidów wykazano, że:

- **podobny ($p > 0,05$)** odsetek uczestników przeszedł pomyślną indukcję w 1. tygodniu leczenia,
- **podobny ($p > 0,05$)** odsetek uczestników osiągnął stabilizację w 4. tygodniu leczenia,
- **podobny ($p > 0,05$)** odsetek uczestników doświadczył przedłużających się objawów odstawienia,
- uczestnicy stosowali **podobne ($p > 0,05$)** pod względem wielkości dobowe dawki buprenorfiny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem w 1. dniu indukcji, w 2., 4., 8. tygodniu leczenia,
- uczestnicy stosowali **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejsze** dobowe dawki buprenorfiny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem w 3. tygodniu leczenia (w oparciu o obliczenia autorów analizy, obliczenia Autorów badania nie wykazały istotnej statystycznie różnicy),
- **brak istotnych statystycznie ($p > 0,05$)** różnic w częstości kontaktów telefonicznych uczestników z badaczami,
- **brak istotnych statystycznie ($p > 0,05$)** różnic w czasie trwania kontaktów telefonicznych uczestników z badaczami.

W badaniu [58] nie analizowano profilu bezpieczeństwa.

W badaniu [55]-[57] porównywano 3 grupy: **grupę I** leczoną połączeniem buprenorfiny z naloksonem w dawce 8 mg/ 24 godziny, **grupę II** leczoną połączeniem buprenorfiny z naloksonem w dawce 8 mg/ 48 godzin, **grupę III** leczoną połączeniem buprenorfiny z naloksonem w dawce 16 mg/ 48 godzin, w ramach leczenia uzależnienia od opioidów. Wyniki porównania wykazały:

- **podobny ($p > 0,05$)** odsetek uczestników, którzy zgłaszali objawy odstawienia w fazie indukcji połączenia buprenorfiny z naloksonem w porównaniu do odsetka uczestników zgłaszających objawy odstawienia w fazie indukcji buprenorfiny,
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większy** odsetek pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność amfetaminy w trakcie leczenia w **grupie II** w porównaniu

do grupy III,

- **podobny ($p > 0,05$)** odsetek pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność: opioidów, kokainy, kanabinoidów, benzodiazepin, barbituranów, w trakcie leczenia między grupami: grupą I vs grupą II, grupą I vs grupą III, grupą II vs grupą III,
- **podobny ($p > 0,05$)** odsetek pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność amfetaminy w trakcie leczenia między grupą I vs grupą II i grupą I vs grupą III,
- **podobną ($p > 0,05$)** średnią wartość średnicy źrenicy w trakcie leczenia między grupami: grupą I vs grupą II, grupą I vs grupą III, grupą II vs grupą III.

W badaniu [55]-[57] nie analizowano profilu bezpieczeństwa.

W badaniu [52]-[54] porównywano 3 grupy: **grupę I** lezoną połączeniem buprenorfiny z naloksonem w dawce 8 mg/dobę + 2 mg/dobę codziennie w ośrodku, **grupę II** lezoną połączeniem buprenorfiny z naloksonem w dawce 16 mg/dobę + 4 mg/dobę (poniedziałki i środy) lub 24 mg/dobę + 6 mg/dobę (piątki) w ośrodku co drugi/trzeci, **grupę III** lezoną połączeniem buprenorfiny z naloksonem w dawce 8 mg/dobę + 2 mg/dobę w ośrodku co drugi/trzeci dzień, a w pozostałe dni w domu, w ramach leczenia uzależnienia od opioidów. Wyniki porównania wykazały:

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większy** odsetek pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność kokainy w **grupie I** w porównaniu do **grupy III**,
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większy** odsetek pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność kanabinoidów w **grupie II** w porównaniu do **grupy III**,
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większy** odsetek pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność benzodiazepin w **grupie I** w porównaniu do **grupy II** oraz w **grupie II** w porównaniu do **grupy III**,
- **podobny ($p > 0,05$)** odsetek pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność: opioidów, amfetaminy i barbituranów, między grupami: grupą I vs grupą II, grupą I vs grupą III, grupą II vs grupą III, w trakcie leczenia,
- **podobny ($p > 0,05$)** odsetek pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność kokainy między: grupą I vs grupą II i grupą II vs grupą III, w trakcie leczenia,
- **podobny ($p > 0,05$)** odsetek pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność kanabinoidów między: grupą I vs grupą II i grupą I vs grupą III, w trakcie leczenia,
- **podobny ($p > 0,05$)** odsetek pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność benzodiazepin między grupą I vs grupą III, w trakcie leczenia,
- **podobne ($p > 0,05$)** preferencje uczestników badania względem poszczególnych opcji leczenia między grupami: grupą I vs grupą II, grupą I vs grupą III, grupą II vs grupą III.

W badaniu [52]-[54] nie analizowano profilu bezpieczeństwa.

W badaniu [59]-[60] porównywano 3 grupy: **grupę I** lezoną połączeniem buprenorfiny z naloksonem

w ramach standardowego leczenia uzależnienia od opioidów, **grupę II** leczoną połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach standardowego leczenia uzależnienia od opioidów uzupełnionego sesjami terapii behawioralnej prowadzonej za pomocą interaktywnego programu komputerowego, **grupę III** leczoną połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach standardowego leczenia uzależnienia od opioidów uzupełnionego sesjami terapii behawioralnej prowadzonej przy udziale terapeuty. W ramach porównań wykazano:

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) krótszy** czas trwania abstynencji w **grupie I** w porównaniu do **grupy II i grupy III**,
- **podobny ($p > 0,05$)** odsetek dostarczonych próbek moczu do testów toksykologicznych w trakcie trwania badania między grupami: grupą I vs grupą II, grupą I vs grupą III, grupą II vs grupą III,
- **podobny ($p > 0,05$)** odsetek uczestników kontynuujących leczenie w fazie podtrzymującej między grupami: grupą I vs grupą II, grupą I vs grupą III, grupą II vs grupą III,
- **podobną ($p > 0,05$)** ocenę jakości „przymierza terapeutycznego” pomiędzy uczestnikiem i terapeutą, a dokonaną przez uczestnika badania, między grupami: grupą I vs grupą II, grupą I vs grupą III, grupą II vs grupą III,
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) krótszy** czas trwania sesji terapeutycznych w **grupie II** w porównaniu do **grupy I** oraz do **grupy III**,
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) dłuższy** czas trwania sesji terapeutycznych w **grupie III** w porównaniu do **grupy I** oraz do **grupy II**.

W badaniu [59]-[60] nie analizowano profilu bezpieczeństwa.

W ramach badania [61]-[66] przeprowadzono porównanie między **grupą I** leczoną połączeniem buprenorfiny z naloksonem z krótkim okresem odstawiania leku (7 dni) oraz **grupą II** leczoną połączeniem buprenorfiny z naloksonem z długim okresem odstawiania leku (28 dni) w ramach leczenia uzależnienia od opioidów. Wyniki porównania wykazały:

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większy** odsetek uczestników badania w **grupie I**, który ukończył fazę zmniejszania dawki w porównaniu do **grupy II**,
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większy** odsetek uczestników badania w **grupie I**, który miał negatywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność opiatów w porównaniu do **grupy II**,
- **podobny ($p > 0,05$)** odsetek uczestników, który miał negatywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność opiatów w 1. i 3. miesiącu obserwacji,
- **podobny ($p > 0,05$)** odsetek uczestników, który miał negatywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność innych narkotyków/ leków na zakończenie fazy zmniejszania dawki oraz w 1. i 3. miesiącu obserwacji,
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) silniejsze** objawy odstawienia w 1. miesiącu obserwacji w skali COWS w ocenie badaczy w **grupie I** w porównaniu do **grupy II**,

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) słabsze** objawy odstawienia w 3. miesiącu obserwacji w skali COWS w ocenie badaczy w **grupie I** w porównaniu do **grupy II**,
- **podobną ($p > 0,05$)** ocenę badaczy dotyczącą nasilenia objawów odstawienia w skali COWS przy naborze do badania, w fazie indukcji leczenia, w okresie randomizacji oraz po odstawieniu leku (koniec badania),
- **podobną ($p > 0,05$)** ocenę uczestników dotyczącą nasilenia objawów odstawienia w skali ARWS i nasilenia objawów głodu narkotykowego, odstawienia oraz w jakim stopniu stosowane leczenie łagodzi objawy w skali VAS przed rozpoczęciem badania oraz przez cały okres trwania badania i obserwacji,
- **podobny ($p > 0,05$)** odsetek uczestników stosował dodatkowe leczenie w celu zmniejszenia objawów odstawienia,
- **istotnie statystycznie więcej ($p < 0,05$)** dodatkowych leków stosowanych w **grupie I** w celu zmniejszenia objawów odstawienia w porównaniu do **grupy II**,
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) gorszą** ocenę uczestników dotyczącą zadowolenia z leczenia w **grupie I** w porównaniu do **grupy II**,
- **podobną ($p > 0,05$)** ocenę zadowolenia z leczenia uczestników badania po odstawieniu leków oraz w 1. miesiącu obserwacji.

W badaniu [61]-[66] nie analizowano profilu bezpieczeństwa.

W ramach badania [67]-[68] porównywano 3 grupy leczone połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach terapii uzależnienia od opioidów: **grupę I** lezoną w standardowym programie leczenia uzależnienia od narkotyków, **grupę II** lezoną w programie zapobiegania nawrotowi do uzależnienia uwzględniającemu dodatkowe wsparcie psychoterapeutyczne, **grupę III** lezoną w prywatnym, specjalistycznym ośrodku leczenia uzależnienia. Wyniki porównań wskazują, że:

- **podobny ($p > 0,05$)** odsetek negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów wśród uczestników w I, II i III grupie w 9. oraz w 20. tygodniu trwania badania,
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszą** średnią dawkę buprenorfiny w produkcie łączonym buprenorfina/nalokson przepisywano uczestnikom z **grupy III** w porównaniu do **grupy I** i **grupy II**,
- **podobną ($p > 0,05$)** średnią dawkę buprenorfiny w produkcie łączonym buprenorfina/nalokson przepisywano uczestnikom z **grupy I** i **grupy II**,
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszy** odsetek uczestników w **grupie I** kontynuował leczenie w porównaniu do **grupy II** w 20. i w 24. tygodniu leczenia,
- **podobny ($p > 0,05$)** odsetek uczestników w **grupie I** i w **grupie II** kontynuował leczenie w 9. i w 12. tygodniu trwania badania,
- **podobny ($p > 0,05$)** odsetek uczestników w **grupie I** i w **grupie III** oraz w **grupie II** i w

grupie III kontynuował leczenie w 9., 12., 20. oraz w 24. tygodniu trwania badania,

- czas kontynuowania leczenia był **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) krótszy** w **grupie I** w porównaniu do **grupy II**,
- czas kontynuowania leczenia był **podobny ($p > 0,05$)** w **grupie I** i **II** oraz w **grupie II** i **III**,
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszy** odsetek uczestników w **grupie I** ukończył udział w badaniu w porównaniu do **grupy II** i **grupy III**,
- **podobny ($p > 0,05$)** odsetek uczestników w **grupie II** i w **grupie III** ukończył udział w badaniu,
- **podobna ($p > 0,05$)** liczba sesji terapeutycznych została odbyta przez uczestników w **grupie I**, **grupie II** i **grupie III**,
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) krótsze** sesje terapeutyczne były odbywane przez uczestników w **grupie I** w porównaniu do **grupy II** i **grupy III**.

W badaniu [67]-[68] nie analizowano profilu bezpieczeństwa.

W badaniu [69]-[71] porównywano skuteczność leczenia przewlekłego bólu ze współistniejącym uzależnieniem od opioidów za pomocą połączenia buprenorfiny z naloksonem, w **grupie badanej** leczonej stałą dawką buprenorfiny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem w ramach leczenia podtrzymującego **względem grupy kontrolnej** leczonej stopniowo zmniejszaną dawką buprenorfiny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem w ramach detoksyfikacji. Wyniki wykazały, że:

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszy** odsetek uczestników w **grupie badanej** przerwał leczenie ogółem oraz z powodu braku skuteczności w porównaniu do **grupy kontrolnej**,
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większy** odsetek uczestników w **grupie badanej** ukończył udział w badaniu w porównaniu do **grupy kontrolnej**,
- **podobny ($p > 0,05$)** odsetek uczestników powrócił do stosowania opioidów,
- **podobny ($p > 0,05$)** odsetek uczestników uznał, że nastąpiła poprawa jakości życia,
- w zakresie profilu bezpieczeństwa nie odnotowano żadnego przypadku wystąpienia działania niepożądanego, w tym również ciężkiego działania niepożądanego.

W badaniu [72]-[74] porównywano skuteczność kliniczną leczenia uzależnienia od opioidów połączeniem buprenorfiny z naloksonem stosowanym w **grupie I** w ramach krótkotrwałego (18 dni lub decyzja badacza dotycząca czasu trwania leczenia) lub w **grupie II** długotrwałego (52 tygodni) leczenia. Wyniki badania podano wspólnie dla obu grup i wykazały one:

- **istotny statystycznie ($p < 0,05$) spadek** liczby płytek krwi względem wartości wstępnych przy naborze do badania,
- **istotny statystycznie ($p < 0,05$) wzrost** stężenia kreatyniny, aminotransferazy alaninowej i całkowitej bilirubiny względem wartości wstępnych przy naborze do badania,
- **brak istotnych statystycznie ($p > 0,05$) zmian** w stężeniu hemoglobiny oraz w liczbie leukocytów w ciągu pierwszych 4 tygodni leczenia połączeniem buprenorfiny z naloksonem,

- **brak zmian** w wynikach badań laboratoryjnych ocenionych na 4 stopnie.

W badaniu [75]-[76] wykazano w **grupie I** leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w ramach standardowego leczenia uzależnienia od opioidów uzupełnionego udziałem w sesjach terapii behawioralno-poznawczej w **porównaniu do grupy II** otrzymującej produkt łączony buprenorfina/nalokson w ramach jedynie standardowego leczenia uzależnienia od opioidów:

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszą** liczbę wizyt kontrolnych odbytych w ośrodku przez uczestników badania z **grupy I** w porównaniu do **grupy II**,
- **podobną ($p > 0,05$)** redukcję w średniej liczbie dni, w czasie których uczestnicy badania stosowali opioidy (dane Autorów publikacji [75]),
- **podobny ($p > 0,05$)** maksymalny czas trwania abstynencji od opioidów i kokainy (dane Autorów publikacji [75]),
- **podobną ($p > 0,05$)** redukcję w odsetku negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów i kokainy (dane Autorów publikacji [75]),
- **podobny ($p > 0,05$)** odsetek uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu,
- **podobny ($p > 0,05$)** odsetek uczestników, którzy zmienili terapię.

W badaniu [75]-[76] nie analizowano profilu bezpieczeństwa produktu łączonego buprenorfina/nalokson.

W badaniu [77]-[78] porównywano skuteczność kliniczną leczenia uzależnienia od opioidów połączeniem buprenorfiny z naloksonem stosowanym wraz ze standardowym poradnictwem w **grupie I** lub wraz z rozszerzonym poradnictwem w **grupie II** w zakresie redukcji ryzykownych zachowań seksualnych. Wyniki badania wykazały, że:

- **podobny ($p > 0,05$)** odsetek uczestników w **grupie I** i w **grupie II** ukończył leczenie farmakologiczne oraz udział w sesjach poradnictwa,
- czas trwania leczenia był **podobny ($p > 0,05$)** w **grupie I** i w **grupie II**,
- **podobna ($p > 0,05$)** liczba sesji terapeutycznych została odbyta w **grupie I** i w **grupie II**,
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) krócej** trwały sesje terapeutyczne w **grupie I** w porównaniu do **grupy II**,
- **podobny ($p > 0,05$)** odsetek negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów i kokainy wykazano w **grupie I** i w **grupie II**,
- czas trwania abstynencji od opioidów i kokainy był **podobny ($p > 0,05$)** w **grupie I** i w **grupie II**,
- **podobny ($p > 0,05$)** odsetek uczestników w **grupie I** i w **grupie II** wziął udział w testach na obecność wirusa HIV,
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniej** sesji terapeutycznych w zakresie redukcji ryzykownych zachowań seksualnych odbyli uczestnicy w **grupie I** w porównaniu do **grupy II**,

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) krócej** trwały sesje terapeutyczne w zakresie redukcji ryzykownych zachowań seksualnych w **grupie I** w porównaniu do **grupy II**,
- jakość życia uczestników była **podobna ($p > 0,05$)** w **grupie I** i w **grupie II**,
- częstość występowania ryzykownych zachowań seksualnych, mierzonych częstością współżycia ze stałym partnerem, była **podobna ($p > 0,05$)** w **grupie I** i w **grupie II**,
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) częściej** uczestnicy w **grupie I** w porównaniu do **grupy II** współżyli ze stałym partnerem,
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) rzadziej** uczestnicy w **grupie I** w porównaniu do **grupy II** współżyli z partnerem, który sam miał wielu partnerów, oraz współżyli będąc pod wpływem opioidów lub heroiny,
- częstość występowania ryzykownych zachowań seksualnych, mierzonych jako współżycie z wieloma partnerami, ≥ 1 epizod współżycia bez prezerwatywy w ciągu ostatnich 3 miesięcy, ≥ 1 epizod współżycia pod wpływem alkoholu lub kokainy/kraku, była **podobna ($p > 0,05$)** w **grupie I** i w **grupie II**.

W badaniu [77]-[78] nie analizowano profilu bezpieczeństwa.

W badaniu [79] porównywano skuteczność kliniczną leczenia uzależnienia od opioidów połączeniem buprenorfiny z naloksonem stosowanym wraz ze standardowym poradnictwem w **grupie I** lub wraz z rozszerzonym poradnictwem w **grupie II** wśród Afroamerykanów. Wyniki porównań wskazują, że:

- **podobny ($p > 0,05$)** odsetek uczestników w **grupie I** i w **grupie II** ukończył udział w badaniu w 3. i w 6. miesiącu,
- czas trwania obytych sesji poradnictwa w tygodniu (ogółem oraz indywidualnych) był **podobny ($p > 0,05$)** w **grupie I** i w **grupie II**,
- obciążenie uczestników było **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejsze** w **grupie I** w porównaniu do **grupy II**,
- zadowolenie uczestników było **podobne ($p > 0,05$)** w **grupie I** i w **grupie II** [79],
- średnia dawka buprenorfiny w produkcie łączonym buprenorfina/nalokson przyjmowana przez uczestników była **podobna ($p > 0,05$)** w **grupie I** i w **grupie II** [79],
- **podobny ($p > 0,05$)** odsetek uczestników w **grupie I** i w **grupie II** kontynuował leczenie w 3. i w 6. miesiącu,
- **podobny ($p > 0,05$)** odsetek uczestników w **grupie I** i w **grupie II** spełniał kryteria uzależnienia od opioidów lub kokainy po 3 i 6 miesiącach leczenia,
- **podobny ($p > 0,05$)** odsetek uczestników w **grupie I** i w **grupie II** miał pozytywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów lub kokainy po 3 i 6 miesiącach leczenia,
- liczba dni stosowania heroiny w ciągu ostatnich 30 dni była **podobna ($p > 0,05$)** w **grupie I** i w **grupie II** po 3 i 6 miesiącach leczenia,
- liczba dni, czasie których uczestnicy złamali prawo, w ciągu ostatnich 30 dni była **podobna**

($p > 0,05$) w grupie I i w grupie II po 3 i 6 miesiącach leczenia,

- ocena w skali ASI zmian w zakresie domen: stanu klinicznego, zatrudnienia, stosowania alkoholu, stosowania narkotyków/leków, niewchodzenia w konflikt z prawem, kontaktów z rodziną/społecznych i stanu psychicznego, była **podobna ($p > 0,05$) w grupie I i w grupie II** po 3 i 6 miesiącach leczenia,
- ocena jakości życia w odniesieniu do domen: stan fizyczny lub psychiczny, kontakty społeczne, otoczenie, była **podobna ($p > 0,05$) w grupie I i w grupie II** po 3 i 6 miesiącach leczenia,
- częstość dożylnego przyjmowania narkotyków oraz częstość współżycia bez zabezpieczeń była **podobna ($p > 0,05$) w grupie I i w grupie II** po 3 i 6 miesiącach leczenia.

W badaniu [79] nie analizowano profilu bezpieczeństwa.

W badaniu [87]-[88] porównywano skuteczność kliniczną leczenia uzależnienia od opioidów za pomocą połączenia buprenorfiny z naloksonem z uwzględnieniem różnych opcji terapii psychospołecznej, w ramach niniejszej analizy przedstawiono jedynie wyniki dotyczące porównania charakterystyki wyjściowej uczestników stosujących opioidy przepisane na receptę (**grupa I**) lub heroinę (**grupa II**) oraz wyniki z fazy indukcji/stabilizacji. Wyniki porównania wykazały, że:

- średnia dawka buprenorfiny w produkcie łączonym buprenorfina/nalokson przyjmowana przez uczestników była **podobna ($p > 0,05$) w 1. i 7. dniu leczenia w grupie I i w grupie II,**
- ocena nasilenia objawów odstawienia w skali COWS była **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejsza w grupie I** w porównaniu do **grupy II** po 1 godzinie od przyjęcia pierwszej dawki,
- **podobny ($p > 0,05$)** odsetek uczestników **w grupie I i w grupie II** odnotował redukcję objawów odstawienia ocenianych w skali COWS,
- **podobny ($p > 0,05$)** odsetek uczestników **w grupie I i w grupie II** kontynuował leczenie,

W badaniu [80]-[81] nie analizowano profilu bezpieczeństwa.

w ramach leczenia substytucyjnego (ang. *Opioid Agonist Treatment*; OAT) zwiększa odsetek pacjentów gotowych wziąć udział w programie OAT, zwiększa odsetek pacjentów trwale zaangażowanych w program OAT oraz obniża odsetek pacjentów stosujących nielegalne opioidy po 6 miesiącach od hospitalizacji. Wyniki porównania wykazały, że:

- w okresie 6 miesięcy od hospitalizacji pacjenci z grupy łączonej **istotnie statystycznie ($p < 0,05$)** przystępowali do programu leczenia substytucyjnego (OAT) niż pacjenci z grupy z detoksyfikacją,
- po 6 miesiącach od hospitalizacji **istotnie statystycznie ($p < 0,05$)** większy odsetek pacjentów z grupy łączonej pozostawał w programie leczenia substytucyjnego (OAT) w porównaniu z pacjentami z grupy z detoksyfikacją,
- pacjenci z grupy łączonej **istotnie statystycznie ($p < 0,05$)** szybciej przystępowali do programu leczenia substytucyjnego (OAT) niż pacjenci z grupy z detoksyfikacją,
- ponadto, autorzy badania wykazali mniejszą średnią oraz medianę liczby dni stosowania

nielegalnych opioidów w grupie łączonej w porównaniu z grupą z detoksyfikacją (niepotwierdzone statystycznie).

W badaniu [89] nie oceniano profilu bezpieczeństwa.

W ramach badania [82]-[83] oceniano skuteczność kliniczną leczenia uzależnienia od opioidów za pomocą połączenia buprenorfiny z naloksonem w **grupie I** w ramach ośrodka podstawowej opieki zdrowotnej lub w **grupie II** w ramach programu leczenia uzależnienia u osób zakażonych wirusem HIV. Wyniki wykazały, że:

- **podobny ($p > 0,05$)** odsetek uczestników kontynuował udział w badaniu w kolejnych miesiącach obserwacji,
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większy odsetek** uczestników w **grupie badanej** rozpoczął leczenie w ciągu pierwszych 2 tygodni trwania badania w porównaniu do **grupy kontrolnej**,
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większy** odsetek uczestników brał udział w badaniu po przeprowadzeniu randomizacji w **grupie badanej** w porównaniu do **grupy kontrolnej**,
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszy** odsetek uczestników w **grupie badanej** miał pozytywny wynik testu toksykologicznego moczu na obecność opioidów w porównaniu do **grupy kontrolnej**,
- uczestnicy w **grupie badanej** odbyli **istotnie statystycznie mniej ($p < 0,05$) wizyt w ośrodku w związku z leczeniem zakażenia wirusem HIV** w porównaniu do **grupy kontrolnej**,
- **podobny ($p > 0,05$)** czas trwania leczenia przeciwwirusowego,
- **podobny ($p > 0,05$)** odsetek uczestników z konieczności odbył co najmniej 1 wizytę w ambulatorium lub został hospitalizowany w trakcie trwania badania.

W badaniu [82]-[83] nie analizowano profilu bezpieczeństwa

W ramach badania [84] porównano 2 grupy: w **grupie I** uczestnicy odbywali jedynie krótkie wizyty u lekarza, a w **grupie II** wizyty u lekarza uzupełniono sesjami poradnictwa z zakresu stosowania leków i przestrzegania zaleceń leczenia prowadzonych przez pielęgniarkę, w ramach leczenia uzależnienia od opioidów u uczestników zakażonych wirusem HIV, za pomocą połączenia buprenorfiny z naloksonem, w ośrodku podstawowej opieki zdrowotnej. Większość wyników podano dla obu grup wspólnie, wykazały one:

- **brak istotnych statystycznie ($p > 0,05$)** zmian w stosowaniu opioidów lub kokainy w trakcie badania,
- **brak istotnych statystycznie ($p > 0,05$)** zmian w liczbie limfocytów CD4 w trakcie badania,
- **istotny statystycznie ($p < 0,05$) wzrost** średniego stężenia RNA wirusa HIV-1 w trakcie badania,
- **istotny statystycznie ($p < 0,05$) wzrost** średniej wartości oceny stosowania się do leczenia za

pomocą połączenia buprenorfiny z naloksonem w trakcie badania,

- **brak istotnych statystycznie ($p > 0,05$)** zmian w stężeniu aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej w trakcie badania,
- **brak istotnych statystycznie ($p > 0,05$)** zmian w częstości zachowań zwiększających ryzyko przekazania zakażenia wirusem HIV, zachowań seksualnych zwiększających ryzyko przekazania zakażenia wirusem HIV oraz zachowań związanych ze stosowaniem narkotyków zwiększających ryzyko przekazania zakażenia wirusem HIV w trakcie badania,
- **brak istotnych statystycznie ($p > 0,05$)** zmian w stanie zdrowia w trakcie badania,
- **brak istotnego statystycznie ($p > 0,05$)** wpływu poradnictwa psychospołecznego na kontynuowanie leczenia w trakcie badania.

W badaniu [84] nie analizowano profilu bezpieczeństwa.

W badaniu [85]-[86] wykazano **w grupie I** leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w ramach standardowego leczenia uzależnienia od opioidów uzupełnionego udziałem w sesjach terapii poradnictwa w zakresie radzenia sobie z uzależnieniem od opioidów (zintensyfikowane leczenie) **w porównaniu do grupy II** otrzymującej produkt łączony buprenorfina/nalokson w ramach jedynie standardowego leczenia uzależnienia od opioidów:

- **podobny ($p > 0,05$)** odsetek uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu,
- **podobny ($p > 0,05$)** maksymalny czas trwania abstynencji od opioidów oraz czas trwania stosowania się do zaleceń leczenia produktem łączonym buprenorfina/nalokson i leczenia przeciwwirusowego,
- **podobną ($p > 0,05$)** redukcję w odsetku negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów i kokainy,
- **podobną ($p > 0,05$)** ogólną ocenę zachowań ryzykownych związanych z zakażeniem wirusem HIV na podstawie skali ARI (Autorzy badania [85] wykazali istotną statystycznie ($p = 0,03$) różnicę między porównywanymi grupami),
- **podobną ($p > 0,05$)** ocenę w subskali ARI dotyczącej ryzykownych zachowań seksualnych,
- **istotną statystycznie ($p < 0,05$) redukcję** oceny w subskali ARI dotyczącej ryzykownych zachowań związanych ze stosowaniem narkotyków w 1., 2. i 3. miesiącu leczenia na korzyść grupy I,
- **podobny ($p > 0,05$)** odsetek uczestników badania z wykrywalnym poziomem wirerii oraz liczbą limfocytów CD4,
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większą redukcję** w częstości ryzykownych zachowań seksualnych podejmowanych w trakcie odurzenia narkotykowego/ alkoholowego ocenianych na podstawie skali ARI w grupie I w porównaniu do grupy II,
- **podobną ($p > 0,05$)** średnią liczbę odbytych wizyt kontrolnych w ośrodku w ciągu miesiąca w każdym z analizowanych odcinków czasu trwania badania i **podobną ($p > 0,05$)** liczbę

opuszczonych wizyt kontrolnych oraz **podobny ($p > 0,05$)** średni czas trwania wizyt kontrolnych w ośrodku w każdym z analizowanych odcinków czasu trwania badania między porównywanymi grupami.

W badaniu [85]-[86] nie analizowano profilu bezpieczeństwa produktu łączonego buprenorfina/nalokson.

5.4.2. Analiza kliniczna stosowania produktu łączonego: buprenorfina/nalokson (produkt leczniczy Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie (porównanie bezpośrednie na podstawie wyników nierandomizowanych badań klinicznych; populacja ogólna; I linia leczenia)

Mintzer et al. 2004 [89]

Celem badania było porównanie skuteczności klinicznej różnych dawek połączenia buprenorfiny z naloksonem w leczeniu uzależnienia od opioidów. Badanie przedstawiono w pełnotekstowej publikacji [89].

Analizowano następujące dobowe dawki produktu łączonego buprenorfina/nalokson: 8 mg+2 mg, 16 mg+4 mg i 32 mg+8 mg. Stosowane w badaniu dawki produktu łączonego (buprenorfina/nalokson) przekraczały zalecane dobowe dawki w ChPL Suboxone® (maksymalna dawka 24 mg) [194]. Połączenie buprenorfiny z naloksonem stosowano w postaci tabletek podjęzykowych. Każdy uczestnik badania otrzymywał przez 7-10 dni każdą dawkę leku. Kolejność stosowanych dawek ustalano na podstawie metody kwadratów łacińskich. W czasie trwania badania uczestnicy mieszkali w ośrodku. Uczestnicy badania odbywali testy 12 godzin przed przyjęciem dobowej dawki oraz 1 i 6 godzin po jej przyjęciu. Badanie przeprowadzono w układzie naprzemiennym, z tego względu każdy uczestnik badania przechodził 3 testy podczas stosowania każdej z analizowanych dawek leku [89].

W ramach badania [89] oceniano następujące punkty końcowe z zakresu skuteczności klinicznej:

- ocena szybkości psychomotorycznej/poznawczej,
- ocena percepcji czasu,
- ocena elastyczności pojęciowej,
- ocena uwagi,
- ocena pamięci krótkotrwałej/roboczej,
- ocena pamięci długotrwałej/epizodycznej,
- ocena metapamięci (świadomość istnienia własnej pamięci).

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej podano dla populacji ITT (brak definicji). W badaniu nie oceniano profilu bezpieczeństwa leku. Okres obserwacji w badaniu wyniósł około 30 dni [89].

Moore et al. 2012 [90]

Celem badania była ocena skuteczności klinicznej leczenia produktem łączonym buprenorfina/nalokson (w postaci podjęzykowej tabletki) uzależnienia od opioidów w ramach ośrodków podstawowej opieki zdrowotnej w zależności od częstości wydawania leków oraz udziału w dodatkowych sesjach terapii behawioralno-poznawczej. Wyniki badania przedstawiono w oparciu o pełnotekstową publikację [90]. Uczestników badania zrandomizowano do 2 grup: grupy I leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson wydawanym i przyjmowanym pod nadzorem 3 razy w tygodniu w ośrodku z dodatkowym udziałem w sesjach terapii behawioralno-poznawczej oraz do grupy II leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson wydawanym 1 raz na tydzień w ośrodku. Leczenie rozpoczęło się 2-dniową fazą indukcji leku (8 mg/dobę pierwszego dnia i 12 mg/dobę drugiego dnia buprenorfiny w produkcie łączonym buprenorfina/nalokson) oraz 10-dniową fazą stabilizacji dawki leku, po której nastąpiła 12-tygodniowa faza leczenia podtrzymującego. Pielęgniarki wydawały produkt łączony buprenorfina/nalokson uczestnikom badania: w grupie II 7 dawek po 12 mg/dobę (dawka buprenorfiny), a w grupie I uczestnicy badania przyjmowali lek w ośrodku pod nadzorem w dawce 24 mg w poniedziałki i środy i 36 mg w piątki (dawka buprenorfiny). W razie konieczności możliwe było zwiększenie dawki leku do 14 mg/dobę lub 16 mg/dobę (dawka buprenorfiny). Maksymalna zalecana w ChPL Suboxone® [194] dawka produktu łączonego buprenorfina/nalokson wynosi 24 mg/dobę (dawka buprenorfiny), zatem w grupie I w piątki przekraczano tą dawkę [90]. Średnie wartości dobowej dawki produktu łączonego buprenorfina/nalokson były podobne ($p=0,39$; dane Autorów publikacji) w porównywanych grupach: w grupie I - 12,3 mg/dobę (SD: 0,9 mg/dobę; dawka buprenorfiny), a w grupie II - 12,6 mg/dobę (SD: 1,7 mg/dobę; dawka buprenorfiny). Po zakończeniu badania uczestnicy mogli kontynuować terapię produktem łączonym buprenorfina/nalokson lub zmienić ją na leczenie metadonem lub stopniowo zredukować dawkę produktu łączonego buprenorfina/nalokson i zaprzestać leczenia [90].

Wizyty kontrolne w ośrodku trwały 15 minut i miały miejsce przed rozpoczęciem leczenia, po zakończeniu fazy indukcji leczenia, a następnie w co miesięcznych odstępach (w sumie zaplanowano 7 wizyt kontrolnych). Wizyty kontrolne odbywały się z udziałem lekarzy posiadających doświadczenie w leczeniu uzależnienia od opioidów. Sesje indywidualnej terapii behawioralno-poznawczej trwały 45 minut, odbywały się co tydzień (w sumie zaplanowano 12 sesji) i były prowadzone przez doświadczonych terapeutów. W co tygodniowych odstępach zbierano próbki moczu do testów toksykologicznych na obecność: opiatów, oksykodonu, benzodiazepin, kokainy, metadonu. W przypadku gdy stwierdzono 3 kolejne, pozytywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



opiodów i/lub kokainy, pomimo wzrostu dawki produktu łączonego buprenorfina/nalokson, lub stwierdzono objawy zaburzeń psychicznych, uczestnicy mogli zmienić terapię [90].

W ramach badania [90] oceniano następujące punkty końcowe z zakresu skuteczności klinicznej:

- kontynuacja udziału w leczeniu (retencja) mierzona jako czas trwania leczenia (uczestnicy, którzy opuścili 3 kolejne dawki leku lub 3 kolejne sesje terapeutyczne byli wyłączeni z badania),
- stosowanie opiodów mierzone za pomocą testów toksykologicznych moczu (brak próbki uznawano za wynik pozytywny) oraz informacji pochodzących od uczestnika badania,
- maksymalny czas trwania abstynencji od substancji uzależniających (opiatów, oksykodonu, metadonu),
- odsetek negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność substancji uzależniających (opiatów, oksykodonu, metadonu) i kokainy w fazie indukcji i stabilizacji leczenia oraz w pierwszej i w drugiej połowie leczenia podtrzymującego w celu oceny wpływu terapii behawioralno-poznawczej,
- ocena zadowolenia z leczenia w oparciu o skalę *Primary Care Buprenorphine Satisfaction Scale*.

W badaniu nie analizowano profilu bezpieczeństwa.

Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej podano dla populacji PP (brak definicji). W badaniu nie analizowano profilu bezpieczeństwa produktu łączonego buprenorfina/nalokson. Okres obserwacji wyniósł 14 tygodni [90].

Spośród 70 uczestników badania, którzy rozpoczęli leczenie produktem łączonym buprenorfina/nalokson, 12 osób nie ukończyło 2-tygodniowej fazy indukcji i stabilizacji dawki leku [90].

5.4.2.1. Analiza skuteczności klinicznej stosowania produktu łączonego: buprenorfina/nalokson (produkt leczniczy Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie (porównanie bezpośrednie na podstawie wyników nierandomizowanych badań klinicznych; populacja ogólna; I linia leczenia)

W ramach badania [89] uczestnicy wykonywali zestaw testów, oceniających wpływ leczenia połączeniem buprenorfiny z naloksonem w określonych dawkach na ich zdolności psychomotoryczne. Zestaw testów objął:

- test DSST (ang. *Digit Symbol Substitution Test*) polegał na dopasowaniu symboli do cyfr, a jego

celem był pomiar szybkości psychomotorycznej oraz poznawczej,

- test TMT (ang. *Trail-Making Test*) polegał na łączeniu punktów, a jego zadaniem był pomiar szybkości psychomotorycznej i elastyczności poznawczej,
- test percepcji czasu oceniał zdolności uczestników do określenia czasu trwania odcinków 5-sekundowych, 20-sekundowych i 80-sekundowych,
- testy oceny pamięci krótkotrwałej/roboczej: jednym z nich był test zapamiętywania cyfr (ang. *Digit Recall Task; DRT*), oceniał on zdolność uczestnika do zapamiętania i następnie przypomnienia szeregu 8 cyfr szybko po sobie następujących; drugi test (ang. *n-back task*) oceniał zdolność uczestnika do zapamiętania i następnie przypomnienia litery prezentowanej poprzednio w szeregu liter, jedną lub dwie pozycje wcześniej,
- testy oceny pamięci długotrwałej/epizodycznej, w których oceniano zdolność uczestnika do rozpoznania (pamięć rozpoznawcza) i przypomnienia (ang. *free recall*) listy słów zaprezentowanych na początku sesji testowej i po upływie 80 minut,
- test oceny metapamięci mierzył pewność uczestników badania odnośnie do odpowiedzi z zakresu pamięci rozpoznawczej.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Połączenie buprenorfiny z naloksonem w dawce 8 mg/dobę / 2 mg/dobę vs połączenie buprenorfiny z naloksonem w dawce 16 mg/dobę / 4 mg/dobę

Tabela 186. Ocena zdolności psychomotorycznych w grupie badanej I leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w dawce 8 mg/dobę / 2 mg/dobę w porównaniu do grupy badanej II otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem w dawce 16 mg/dobę / 4 mg/dobę w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [89].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana I Buprenorfina/nalokson 8 mg/dobę/2 mg/dobę [średnia ± SD]	Grupa badana II Buprenorfina/nalokson 16 mg/dobę/4 mg/dobę [średnia ± SD]	MD [95% CI]*	Wartość P*	NNT/NNH [95% CI]
Test DSST (odpowiedzi [n]) N=8	prawidłowe	33,46±9,64	34,77±9,82	-1,31 [-10,85; 8,23]	>0,05	-
	próby	39,75±11,60	37,73±11,26	2,02 [-9,18; 13,22]	>0,05	-
Test TMT (czas odpowiedzi [s]), N=8	A	41,80±16,30	44,31±14,95	-2,51 [-17,84; 12,82]	>0,05	-
	B	55,43±28,65	59,97±15,46	-4,54 [-27,10; 18,02]	>0,05	-
Test percepcji czasu (czas odpowiedzi [s]), N=8	odcinki 5 s	5,68±0,73	5,49±0,59	0,19 [-0,46; 0,84]	>0,05	-
	odcinki 20 s	18,56±2,56	19,12±2,87	-0,56 [-3,22; 2,10]	>0,05	-
	odcinki 80 s	69,63±10,42	71,84±19,55	-2,21 [-17,56; 13,14]	>0,05	-
Test rozpoznania cyfr (prawidłowe odpowiedzi [n]), N=8		5,08±2,91	4,92±3,39	0,16 [-2,94; 3,26]	>0,05	-
Test <i>n-back</i> (odpowiedzi [n]) N=8	Kontrola	4,05±0,24	3,92±0,35	0,13 [-0,16; 0,42]	>0,05	-
	1 pozycja wstecz	3,38±1,22	3,18±0,91	0,20 [-0,85; 1,25]	>0,05	-
	2 pozycje wstecz	2,79±0,99	2,56±0,91	0,23 [-0,70; 1,16]	>0,05	-
Test <i>n-back</i> czas odpowiedzi [ms]), N=5	Kontrola	703±131	724±187	-21 [-221,13; 179,13]	>0,05	-
	1 pozycja wstecz	722±159	764±183	-42 [-254,49; 170,49]	>0,05	-
	2 pozycje wstecz	860±157	975±149	-115 [-604,72; 74,72]	>0,05	-
Test pamięci rozpoznawczej (odpowiedzi [n]), N=7	odpowiedzi	1,92±0,55	2,25±0,81	-0,33 [-1,06; 0,40]	>0,05	-
	odpowiedzi zależne	0,32±0,38	0,50±0,38	-0,18 [-0,58; 0,22]	>0,05	-
Test metapamięci (odpowiedzi [n]), N=6		0,54±0,53	0,44±0,40	0,10 [-0,43; 0,63]	>0,05	-
Test przypominania słów (ang. <i>free recall</i>), (prawidłowe odpowiedzi [n]), N=8		14,25±8,78	13,88±9,06	0,37 [-8,37; 9,11]	>0,05	-

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Wpływ leczenia połączeniem buprenorfiny z naloksonem w dawce 8 mg/dobę / 2 mg/dobę był porównywalny (p>0,05) do wpływu leczenia połączeniem buprenorfiny z naloksonem w dawce 16 mg/dobę / 4 mg/dobę na funkcje psychomotoryczne i poznawcze

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



uczestników badania we wszystkich analizowanych testach.

Połączenie buprenorfiny z naloksonem w dawce 8 mg/dobę / 2 mg/dobę vs połączenie buprenorfiny z naloksonem w dawce 32 mg/dobę / 8 mg/dobę

Tabela 187. Ocena zdolności psychomotorycznych w grupie badanej I leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w dawce 8 mg/dobę / 2 mg/dobę w porównaniu do grupy badanej II otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem w dawce 32 mg/dobę / 8 mg/dobę w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [89].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana I Buprenorfina/nalokson 8 mg/dobę/2 mg/dobę [średnia ± SD]	Grupa badana II Buprenorfina/nalokson 32 mg/dobę/8 mg/dobę [średnia ± SD]	MD [95% CI]*	Wartość P*	NNT/NNH [95% CI]
Test DSST (odpowiedzi [n]) N=8	prawidłowe	33,46±9,64	38,08±11,03	-4,62 [-14,77; 5,53]	>0,05	-
	próby	39,75±11,60	41,04±9,40	-1,29 [-11,64; 9,06]	>0,05	-
Test TMT (czas odpowiedzi [s]) N=8	A	41,80±16,30	49,18±28,26	-7,38 [-29,99; 15,23]	>0,05	-
	B	55,43±28,65	55,60±30,34	-0,17 [-29,09; 28,75]	>0,05	-
Test percepcji czasu (czas odpowiedzi [s]), N=8	odcinki 5 s	5,68±0,73	6,19±2,30	-0,51 [-2,18; 1,16]	>0,05	-
	odcinki 20 s	18,56±2,56	19,79±1,21	-1,23 [-3,19; 0,73]	>0,05	-
	odcinki 80 s	69,63±10,42	76,47±11,02	-6,84 [-17,35; 3,67]	>0,05	-
Test rozpoznania cyfr (prawidłowe odpowiedzi [n]), N=8		5,08±2,91	6,34±2,39	-1,26 [-3,87; 1,35]	>0,05	-
Test <i>n-back</i> (odpowiedzi [n]) N=8	Kontrola	4,05±0,24	3,93±0,28	0,12 [-0,14; 0,38]	>0,05	-
	1 pozycja wstecz	3,38±1,22	3,68±0,57	-0,30 [-1,23; 0,63]	>0,05	-
	2 pozycje wstecz	2,79±0,99	2,99±0,45	-0,20 [-0,95; 0,55]	>0,05	-
Test <i>n-back</i> (czas odpowiedzi [ms]), N=5	Kontrola	703±131	715±144	-12 [-182,63; 158,63]	>0,05	-
	1 pozycja wstecz	722±159	750±176	-28 [-235,90; 179,90]	>0,05	-
	2 pozycje wstecz	860±157	837±150	23 [-167,33; 213,33]	>0,05	-
Test pamięci rozpoznawczej (odpowiedzi [n]), N=7	odpowiedzi	1,92±0,55	1,61±0,44	0,31 [-0,21; 0,83]	>0,05	-
	odpowiedzi zależne	0,32±0,38	0,46±0,58	-0,14 [-0,65; 0,37]	<0,05 [^]	-
Test metapamięci (odpowiedzi [n]), N=6		0,54±0,53	0,13±0,75	0,41 [-0,32; 1,14]	>0,05	-
Test przypominania słów (ang. <i>free recall</i>), (prawidłowe odpowiedzi [n]), N=8		14,25±8,78	12,50±7,35	1,75 [-6,18; 9,68]	>0,05	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. [^] p<0,05 według Autorów publikacji [89], zastosowali oni analizę wariancji z powtórzeniami, z uwzględnieniem zmiennych: dawki, czasu kiedy przeprowadzono test i innych zmiennych specyficznych dla określonych testów (nie sprecyzowano).

Wpływ leczenia połączeniem buprenorfiny z naloksonem w dawce 8 mg/dobę / 2 mg/dobę był porównywalny ($p>0,05$) do wpływu leczenia połączeniem buprenorfiny z naloksonem w dawce 32 mg/dobę / 8 mg/dobę na funkcje psychomotoryczne i poznawcze uczestników badania we wszystkich analizowanych testach. Analiza wyników dokonana przez Autorów publikacji [89] wykazała, że dawka połączenia buprenorfiny z naloksonem wynosząca 32 mg/dobę / 8 mg/dobę istotnie statystycznie ($p<0,05$) pogarszała wyniki uczestników badania w teście pamięci rozpoznawczej w porównaniu do dawki połączenia buprenorfiny z naloksonem wynoszącej 8 mg/dobę / 2 mg/dobę. Rozbieżności w uzyskanych wynikach w zakresie istotności statystycznej są skutkiem różnic związanych z obliczeniami; w niniejszej analizie porównywano wyłącznie 2 grupy, natomiast Autorzy badania [89] zastosowali analizę wariancji, w ramach której porównywano 3 uwzględnione w badaniu grupy (buprenorfina/nalokson w dobowych dawkach: 8 mg/ 2 mg vs 16 mg/ 4 mg vs 32 mg/ 8 mg).

Połączenie buprenorfiny z naloksonem w dawce 16 mg/dobę / 4 mg/dobę vs połączenie buprenorfiny z naloksonem w dawce 32 mg/dobę / 8 mg/dobę

Tabela 188. Ocena zdolności psychomotorycznych w grupie badanej I leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w dawce 8 mg/dobę / 2 mg/dobę w porównaniu do grupy badanej II otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem w dawce 32 mg/dobę / 8 mg/dobę w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [89].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana I Buprenorfina/nalokson 16 mg/dobę/4 mg/dobę [średnia ± SD]	Grupa badana II Buprenorfina/nalokson 32 mg/dobę/8 mg/dobę [średnia ± SD]	MD [95% CI]*	Wartość P*	NNT/NNH [95% CI]
Test DSST (odpowiedzi [n]) N=8	prawidłowe	34,77±9,82	38,08±11,03	-3,31 [-13,54; 6,92]	>0,05	-
	próby	37,73±11,26	41,04±9,40	-3,31 [-13,47; 6,85]	>0,05	-
Test TMT (czas odpowiedzi [s]) N=8	A	44,31±14,95	49,18±28,26	-4,87 [-27,02; 17,28]	>0,05	-
	B	59,97±15,46	55,60±30,34	4,37 [-19,23; 27,97]	>0,05	-
Test percepcji czasu (czas odpowiedzi [s]), N=8	odcinki 5 s	5,49±0,59	6,19±2,30	-0,70 [-2,35; 0,95]	>0,05	-
	odcinki 20 s	19,12±2,87	19,79±1,21	-0,67 [-2,83; 1,49]	>0,05	-
	odcinki 80 s	71,84±19,55	76,47±11,02	-4,63 [-20,18; 10,92]	>0,05	-
Test rozpoznania cyfr (prawidłowe odpowiedzi [n]), N=8		4,92±3,39	6,34±2,39	-1,42 [-4,29; 1,45]	>0,05	-
Test n-back (odpowiedzi [n]) N=8	Kontrola	3,92±0,35	3,93±0,28	-0,01 [-0,32; 0,30]	>0,05	-
	1 pozycja wstecz	3,18±0,91	3,68±0,57	-0,50 [-1,24; 0,24]	>0,05	-
	2 pozycje wstecz	2,56±0,91	2,99±0,45	-0,43 [-1,13; 0,27]	>0,05	-

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Test <i>n-back</i> (czas odpowiedzi [ms]), N=5	Kontrola	724±187	715±144	9 [-197,88; 215,88]	>0,05	-
	1 pozycja wstecz	764±183	750±176	14 [-208,55; 236,55]	>0,05	-
	2 pozycje wstecz	975±149	837±150	138 [-47,32; 323,32]	>0,05	-
Test pamięci rozpoznawczej (odpowiedzi [n]), N=7	odpowiedzi	2,25±0,81	1,61±0,44	0,64 [-0,04; 1,32]	>0,05 <0,05 [^]	-
	odpowiedzi zależne	0,50±0,38	0,46±0,58	0,04 [-0,47; 0,55]	>0,05	-
Test metapamięci (odpowiedzi [n]), N=6		0,44±0,40	0,13±0,75	0,31 [-0,37; 0,99]	>0,05	-
Test przypominania słów (ang. <i>free recall</i>), (prawidłowe odpowiedzi [n]), N=8		13,88±9,06	12,50±7,35	1,38 [-6,70; 9,46]	>0,05	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. [^] p<0,05 według Autorów publikacji [89], zastosowali oni analizę wariancji z powtórzeniami, z uwzględnieniem zmiennych: dawki, czasu kiedy przeprowadzono test i innych zmiennych specyficznych dla określonych testów (nie sprecyzowano).

Wpływ leczenia połączeniem buprenorfiny z naloksonem w dawce 16 mg/dobę / 4 mg/dobę był porównywalny (p>0,05) do wpływu leczenia połączeniem buprenorfiny z naloksonem w dawce 32 mg/dobę / 8 mg/dobę na funkcje psychomotoryczne i poznawcze uczestników badania we wszystkich analizowanych testach. Analiza wyników dokonana przez Autorów publikacji [89] wykazała, że dawka połączenia buprenorfiny z naloksonem wynosząca 32 mg/dobę / 8 mg/dobę istotnie statystycznie (p<0,05) pogarszała wyniki uczestników badania w teście pamięci rozpoznawczej w porównaniu do dawki połączenia buprenorfiny z naloksonem wynoszącej 16 mg/dobę / 4 mg/dobę. Rozbieżności w uzyskanych wynikach w zakresie istotności statystycznej są skutkiem różnic związanych z obliczeniami, w niniejszym opracowaniu porównywano wyłącznie 2 grupy, podczas gdy Autorzy badania [89] zastosowali analizę wariancji, w ramach której porównywano 3 uwzględnione w badaniu grupy (buprenorfina/nalokson w dobowych dawkach: 8 mg/ 2 mg vs 16 mg/ 4 mg vs 32 mg/ 8 mg).

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Moore et al. 2012 [90]

Ukończenie udziału w badaniu

W ramach badania [90] oszacowano liczbę i odsetek uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu.

Tabela 189. Liczba i odsetek uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu w grupie I leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w dawce 12 mg/dobę (dawka buprenorfiny) z uzupełniającą terapią behawioralno-poznawczą w porównaniu do grupy II otrzymującej produkt łączony buprenorfina/nalokson w dawce 24 mg/dobę lub 36 mg/dobę (dawka buprenorfiny) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [90].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa I Buprenorfina/nalokson + terapia behawioralno- poznawcza [n/N (%)]	Grupa II Buprenorfina/nalokson [n/N (%)]	RB [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
Ukończenie udziału w badaniu	19/28 (68)	26/30 (87)	0,78 [0,56; 1,04]	>0,05* 0,09^	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ wartości podane w publikacji [90], obliczone za pomocą testu Chi².

Nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między porównywanymi grupami (grupa I leczona produktem łączonym buprenorfina/nalokson z uzupełniającą terapią behawioralno-poznawczą vs grupa II leczona produktem łączonym buprenorfina/nalokson) w odniesieniu do odsetka uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu.

Czas trwania leczenia i maksymalny czas trwania abstynencji od opioidów

W ramach badania [90] oszacowano czas trwania leczenia uczestników badania i ich abstynencji od opioidów.

Tabela 190. Czas trwania leczenia i maksymalny czas trwania abstynencji od opioidów w grupie I leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w dawce 12 mg/dobę (dawka buprenorfiny) z uzupełniającą terapią behawioralno-poznawczą w porównaniu do grupy II otrzymującej produkt łączony buprenorfina/nalokson w dawce 24 mg/dobę lub 36 mg/dobę (dawka buprenorfiny) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [90].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa I Buprenorfina/nalokson + terapia behawioralno- poznawcza N=28 [średnia ± SD]	Grupa II Buprenorfina/nalokson N=30 [średnia ± SD]	MD [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
Czas trwania leczenia [tygodnie]	11,9±3,7	13,0±2,7	-1,1 [-2,76; 0,56]	>0,05* 0,10^	-
Maksymalny czas trwania abstynencji od opioidów [tygodnie]	5,2±4,9	7,0±4,7	-1,8 [-4,27; 0,67]	>0,05* 0,15^	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ wartości podane w publikacji [90], obliczone za pomocą testu t.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Nie stwierdzono istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między porównywanymi grupami (grupa I leczona produktem łączonym buprenorfina/nalokson z uzupełniającą terapią behawioralno-poznawczą vs grupa II leczona produktem łączonym buprenorfina/nalokson) w zakresie czasu trwania leczenia i maksymalnego czasu abstynencji od opioidów.

Liczba dni stosowania opioidów, kokainy, alkoholu

W ramach badania [90] oceniono stosowanie opioidów, kokainy, alkoholu przez uczestników badania.

Tabela 191. Liczba dni stosowania opioidów, kokainy, alkoholu zgłaszana przez uczestników badania w grupie I leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w dawce 12 mg/dobę (dawka buprenorfiny) z uzupełniającą terapią behawioralno-poznawczą w porównaniu do grupy II otrzymującej produkt łączony buprenorfina/nalokson w dawce 24 mg/dobę lub 36 mg/dobę (dawka buprenorfiny) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [90].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa I Buprenorfina/ nalokson + terapia behawioralno- poznawcza N=28 [średnia±SD]	Grupa II Buprenorfina/ nalokson N=30 [średnia±SD]	MD [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
Stosowanie opiodów [dni]	Wartości wstępne [^]	27,7±8,7	26,8±8,6	0,9 [-3,55; 5,35]	>0,05	-
	1. miesiąc	2,8±6,1	0,5±0,9	2,3 [0,09; 4,51]	<0,05	-
	2. miesiąc	1,6±1,9	0,4±1,3	1,5 [0,67; 2,33]	<0,05	-
	3. miesiąc	1,9±2,5	0,4±1,3	1,5 [0,48; 2,52]	<0,05	-
Stosowanie kokainy [dni]	Wartości wstępne [^]	2,4±0,7	1,1±0,7	1,3 [0,94; 1,66]	<0,05	-
	1. miesiąc	2,0±0,7	0,7±0,7	1,3 [0,94; 1,66]	<0,05	-
	2. miesiąc	1,9±0,7	0,8±0,7	1,1 [0,74; 1,46]	<0,05	-
	3. miesiąc	1,9±0,8	0,6±0,7	1,3 [0,91; 1,69]	<0,05	-
Stosowanie alkoholu [dni]	Wartości wstępne [^]	3,9±0,9	2,7±0,9	1,2 [0,74; 1,66]	<0,05	-
	1. miesiąc	3,3±0,9	2,4±0,9	0,9 [0,44; 1,36]	<0,05	-
	2. miesiąc	2,4±1,0	2,2±0,9	0,2 [-0,29; 0,69]	>0,05	-
	3. miesiąc	2,6±1,0	2,5±0,9	0,1 [-0,39; 0,59]	>0,05	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. [^] wartości wstępne odnotowano 1 miesiąc przed rozpoczęciem leczenia.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między porównywanymi grupami (grupa I leczona produktem łączonym buprenorfina/nalokson z uzupełniającą terapią behawioralno-poznawczą vs grupa II leczona produktem łączonym buprenorfina/nalokson) w zakresie liczby dni stosowania opioidów na początku leczenia i stosowania alkoholu po 2. i 3. miesiącach leczenia.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



W grupie I leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson z uzupełniającą terapią behawioralno-poznawczą liczba dni stosowania: opioidów po 1., 2. i 3. miesiącach leczenia, kokainy na początku leczenia i po 1., 2. i 3. miesiącach leczenia oraz alkoholu po na początku leczenia i po 1. miesiącu leczenia, była istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większa w porównaniu do grupy II leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson.

Wykazano istotną statystycznie ($p = 0,001$; dane Autorów publikacji) redukcję w odsetku negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność substancji uzależniających między fazą indukcji i stabilizacji dawki leku a pierwszą oraz drugą połową fazy leczenia podtrzymującego. Brak istotnych statystycznie ($p > 0,05$; dane Autorów publikacji) różnic w odsetku negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność substancji uzależniających między pierwszą i drugą połową fazy leczenia podtrzymującego [90]. Ze względu na brak danych liczbowych nie było możliwości przeprowadzenia obliczeń przez autorów analizy.

Wykazano również istotną statystycznie ($p < 0,001$; dane Autorów publikacji) redukcję w stosowaniu opioidów w porównaniu do wartości wstępnych sprzed leczenia. Nie wykazano istotnej statystycznie ($p = 0,89$; dane Autorów publikacji) interakcji między porównywanymi grupami i czasem trwania leczenia [90]. Ze względu na brak danych liczbowych nie było możliwości przeprowadzenia obliczeń przez autorów analizy.

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w zakresie odsetka negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność kokainy między porównywanymi grupami ($p = 0,63$; dane Autorów publikacji), czasem trwania leczenia ($p = 0,91$; dane Autorów publikacji) oraz interakcji między porównywanymi grupami i czasem trwania leczenia ($p = 0,21$; dane Autorów publikacji) [90]. Brak istotnych statystycznie różnic stwierdzono również w przypadku zgłaszania przez uczestników badania stosowania kokainy między porównywanymi grupami ($p > 0,05$; dane Autorów publikacji) i czasem trwania leczenia ($p = 0,32$; dane Autorów publikacji) [90]. Ze względu na brak danych liczbowych nie było możliwości przeprowadzenia obliczeń przez autorów analizy.

Stosowanie substancji uzależniających

W ramach badania [90] oszacowano stosowanie substancji uzależniających przez uczestników badania potwierdzone za pomocą testów toksykologicznych moczu.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 192. Odsetek negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność substancji uzależniających w grupie I leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w dawce 12 mg/dobę (dawka buprenorfiny) z uzupełniającą terapią behawioralno-poznawczą w porównaniu do grupy II otrzymującej produkt łączony buprenorfina/nalokson w dawce 24 mg/dobę lub 36 mg/dobę (dawka buprenorfiny) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [90].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa I Buprenorfina/ nalokson + terapia behawioralno- poznawcza N=28 [nn*/NN (%)]	Grupa II Buprenorfina/ nalokson N=30 [nn*/NN (%)]	RB [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
Negatywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność substancji uzależniających (ogółem)	192/392 ^{^^} (49,0)	296/420 ^{^^} (70,4)	0,69 [0,62; 0,78]	<0,05* 0,003 [^]	5 [4; 7]
Negatywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność kokainy	287/392 ^{^^} (73,1)	370/420 ^{^^} (88,1)	0,83 [0,77; 0,89]	<0,05* 0,09 [^]	7 [5; 11]

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ wartości podane w publikacji [90], obliczone za pomocą analizy wariacji. ^^ uczestnicy badania dostarczali próbki moczu do testów toksykologicznych co tydzień przez 14 tygodni trwania badania, czyli w grupie I dostarczyli 392 próbki, a w grupie II dostarczyli 420 próbek moczu.

W grupie I leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson z uzupełniającą terapią behawioralno-poznawczą, w porównaniu do grupy II leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson, stwierdzono istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszy odsetek negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność substancji uzależniających ogółem oraz kokainy. Zatem, leczenie produktem łączonym buprenorfina/nalokson z uzupełniającą terapią behawioralno-poznawczą, zamiast leczenia produktem łączonym buprenorfina/nalokson bez uzupełniającej terapii behawioralno-poznawczej, spowoduje, że 1 uczestnik na:

- 5 uczestników będzie miał negatywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność substancji uzależniających ogółem,
- 7 uczestników będzie miał negatywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność kokainy,

w okresie obserwacji wynoszącym 14 tygodni.

Nie wykazano istotnej statystycznie ($p = 0,70$; dane Autorów publikacji) interakcji między porównywanymi grupami i czasem trwania badania [90].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Ocena zadowolenia z leczenia i ocena udziału w wizytach kontrolnych oraz w sesjach terapeutycznych

Brak istotnych statystycznie różnic w zakresie oceny zadowolenia z leczenia między porównywanymi grupami ($p > 0,05$; dane Autorów publikacji) [90]. Ze względu na brak danych liczbowych nie było możliwości przeprowadzenia obliczeń przez autorów analizy.

Uczestnicy badania odbyli średnio 4,2 (SD: 1,7) wizyty kontrolne w ośrodku spośród 5 zaplanowanych wizyt. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między porównywanymi grupami ($p > 0,05$; dane Autorów publikacji) w liczbie odbytych wizyt kontrolnych oraz w liczbie opuszczonych wizyt kontrolnych. Wizyty trwały około 19 minut w obu grupach [90]. Ze względu na brak danych liczbowych nie było możliwości przeprowadzenia obliczeń przez autorów analizy.

W grupie I uczestnicy badania brali udział w 7,5 sesjach terapii behawioralno-poznawczej (średnia; mediana: 9,0 sesji; SD: 3,5 sesji) spośród 12 zaplanowanych dla każdego uczestnika, 57% uczestników wzięło udział w co najmniej 8 sesjach terapeutycznych. Średni czas trwania sesji wyniósł 42,3 minuty (SD: 7,2 minuty) [90]. Wykazano istotną statystycznie korelację między częstszym udziałem w sesjach terapeutycznych i odsetkiem negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów ($r=0,37$; $p=0,05$; dane Autorów publikacji) oraz maksymalnym czasem trwania abstynencji od opioidów ($r=0,50$; $p=0,007$; dane Autorów publikacji) [90].

5.4.2.2. Analiza profilu bezpieczeństwa stosowania produktu łączonego: buprenorfina/nalokson (produkt leczniczy Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie (porównanie bezpośrednie na podstawie wyników nierandomizowanego badania klinicznego; populacja ogólna; I linia leczenia)

W badaniach [89] i [90] nie analizowano profilu bezpieczeństwa stosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem w leczeniu uzależnienia od opioidów.

5.4.2.3. Podsumowanie analizy klinicznej stosowania produktu łączonego: buprenorfina/nalokson (produkt leczniczy Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie (porównanie bezpośrednie na podstawie wyników nierandomizowanego badania klinicznego; populacja ogólna; I linia leczenia)

Połączenie buprenorfiny z naloksonem stosowane w dobowych dawkach: 8 mg/ 2 mg lub 16 mg/ 4 mg lub 32 mg/ 8 mg nie wpływało istotnie statystycznie ($p > 0,05$) na sprawność psychomotoryczną i poznawczą uczestników badania. Analiza wyników dokonana przez Autorów publikacji [89] wykazała, że dawka połączenia buprenorfiny z naloksonem wynosząca 32 mg/dobę / 8 mg/dobę istotnie statystycznie ($p < 0,05$) pogarszała wyniki uczestników badania w teście pamięci rozpoznawczej w porównaniu do dawki połączenia buprenorfiny z naloksonem wynoszącej 8 mg/dobę / 2 mg/dobę oraz 16 mg/dobę / 4 mg/dobę. Różnice w uzyskanych wynikach są skutkiem różnic związanych z obliczeniami, w niniejszej analizie porównywano wyłącznie 2 grupy, natomiast Autorzy badania [89] zastosowali analizę wariancji, w ramach której porównywano 3 uwzględnione w badaniu grupy (buprenorfina/nalokson w dobowych dawkach: 8 mg/ 2 mg vs 16 mg/ 4 mg vs 32 mg/ 8 mg).

W badaniu [90] wykazano **w grupie I** leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson wydawanym i przyjmowanym pod nadzorem 3 razy w tygodniu w ośrodku z dodatkowym udziałem w sesjach terapii behawioralno-poznawczej **w porównaniu do grupy II** otrzymującej produkt łączony buprenorfina/nalokson wydawany 1 raz na tydzień w ośrodku:

- **podobny ($p > 0,05$)** odsetek uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu,
- **podobny ($p > 0,05$)** czas trwania leczenia i maksymalnego czasu abstynencji od opioidów,
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większą** liczbę dni stosowania opioidów lub kokainy w 1., 2. i 3. miesiącu leczenia lub alkoholu w 1. miesiącu leczenia,
- **podobny ($p > 0,05$)** odsetek negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność kokainy oraz zgłoszeń przez uczestników badania stosowania kokainy między porównywanymi grupami (dane Autorów publikacji [90]),
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszy** odsetek negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność substancji uzależniających ogółem,
- **podobną ($p > 0,05$)** ocenę zadowolenia z leczenia między porównywanymi grupami (dane Autorów publikacji [90]),
- **podobną ($p > 0,05$)** liczbę odbytych wizyt kontrolnych oraz **podobną ($p > 0,05$)** liczbę opuszczonych wizyt kontrolnych (dane Autorów publikacji [90]).

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



W badaniach [89] i [90] nie analizowano profilu bezpieczeństwa połączenia buprenorfiny z naloksonem w leczeniu uzależnienia od opioidów.

5.5. Analiza kliniczna stosowania produktu łączonego: buprenorfina/nalokson (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie (porównanie bezpośrednie; II linia leczenia)

5.5.1. Analiza kliniczna stosowania produktu łączonego: buprenorfina/nalokson (produkt leczniczy Suboxone®) w porównaniu do placebo w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie (porównanie bezpośrednie na podstawie wyników randomizowanego badania klinicznego; populacja ogólna; II linia leczenia)

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące zastosowanie połączenia buprenorfiny z naloksonem względem metadonu lub względem placebo [91]-[92] w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych, u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie, które włączono do niniejszej analizy.

Rosado et al. 2007 [91]-[92]

Celem badania było porównanie efektywności klinicznej połączenia buprenorfiny z naloksonem względem metadonu lub względem placebo w leczeniu uzależnienia od opioidów i określenie najskuteczniejszej dawki, która mogłaby przyspieszyć odstawienie opioidów oraz ustalenie czy objawy odstawienia były mniejsze przy zastosowaniu dawki podzielonej [91]. Wyniki badania przedstawiono w publikacji pełnotekstowej [91] oraz w załączniku do niej [92].

Uczestnicy badania byli najpierw stabilizowani na dawce metadonu wynoszącej 100 mg/dobę przez średnio 25 dni. Uczestnicy codziennie odwiedzali ośrodek w celu przyjęcia pod nadzorem personelu ośrodka dawki leku. Następną część badania prowadzono już w ośrodku, gdzie mieszkali uczestnicy. Codziennie wykonywano testy toksykologiczne moczu na obecność narkotyków w losowej kolejności. Ta część badania trwała około 8 tygodni i składała się z 2 faz, w czasie jej trwania maksymalnie 2 razy w tygodniu (z odstępem co najmniej 2 dni) uczestnicy brali udział w sesjach i w tych dniach nie

otrzymywali codziennej dawki metadonu. Sesje trwały około 4,5 godziny, a w czasie ich trwania gromadzono dane dotyczące wyników fizjologicznych uczestników badania oraz uzupełniano kwestionariusze (uczestnicy i personel ośrodka) dotyczące oceny efektów leczenia i wykonywano zdjęcie źrenicy uczestnika. W czasie sesji uczestnik otrzymywał również 2-krotnie leki: roztwór leku, domięśniowy zastrzyk lub tabletkę podjęzykową, odpowiadały one kolejno: placebo, 100 mg/dobę metadonu lub 0,2 mg naloksonu (podawanego domięśniowo). Ponadto, uczestnicy otrzymywali połączenie buprenorfiny z naloksonem w postaci tabletek podjęzykowych w dobowych dawkach wynoszących: 4 mg/1 mg, 8 mg/2 mg, 16 mg/4 mg lub 32 mg/8 mg. Zastosowane w badaniu dawki produktu łączonego buprenorfina/nalokson były zgodne z zaleceniami dotyczącymi dawkowania leku zawartymi w ChPL Suboxone® [194], ponieważ uczestnicy uwzględnieni w analizach nie przyjmowali największej dawki dozwolonej w badaniu (32 mg/dobę). Podczas każdej sesji uczestnik otrzymywał tylko 1 aktywny lek oraz placebo [91]. Celem fazy I było określenie wysokości optymalnej dawki połączenia buprenorfiny z naloksonem w odstawieniu opioidów, a celem fazy II było określenie skuteczności klinicznej leku w tej samej dawce podawanego w dawce niepodzielonej w porównaniu do dawki podzielonej na 2 części i stosowanej w 2-godzinnych odstępach czasu. Określenie dawki połączenia buprenorfiny z naloksonem, która przyspieszała odstawienia opioidów, skutkowało potwierdzeniem jego skuteczności klinicznej i przejściem uczestnika do fazy II badania. W fazie II uczestnicy otrzymywali te same leki co w fazie I (placebo, 100 mg metadonu, 0,2 mg naloksonu, pojedynczą dawkę produktu łączonego buprenorfina/nalokson) oraz dodatkowo połączenie buprenorfiny z naloksonem w dawce podzielonej na 2 części podawanej w 2-godzinnym odstępie czasu [91]. W ramach badania oceniano stężenie metadonu w surowicy krwi uczestników 23,5 godziny po przyjęciu dziennej dawki leku. Pomiar fizjologiczne objęły: tętno, ciśnienie tętnicze krwi, temperaturę ciała, częstotliwość oddechów, nasycenie krwi tlenem i przeprowadzano je 1-15 minut przed przyjęciem leków oraz po ich otrzymaniu w odstępach 15-minutowych. Mierzono również średnicę źrenicy w oparciu o zdjęcie (3 razy przed otrzymaniem leków i po ich otrzymaniu w odstępach 15-minutowych). Kwestionariusze dotyczące oceny efektów leczenia wypełniano również 15 minut przed przyjęciem leków i po ich otrzymaniu w odstępach 15-minutowych przez okres 210 minut. Kwestionariusze objęły subiektywne oceny efektów leczenia dokonane przez uczestników badania oraz obiektywne – dokonane przez personel ośrodka, ocen dokonywano w oparciu o 6 skal wizualno-analogowych (VAS) mierzących: nasilenie odurzenia, skutki działania narkotyków, pozytywne skutki i negatywne skutki działania narkotyków, zadowolenie z leczenia, niedyspozycję, oraz kwestionariusza przymiotnikowego (ang. *Adjective Rating Questionnaire*) i wskaźnik objawów odstawienia. Uczestnicy wykonywali w czasie sesji 3 zadania oceniające ich sprawność psychomotoryczną i poznawczą (15 minut przed przyjęciem leków i po ich otrzymaniu w odstępach 15-minutowych). Oceniano również nasilenie objawów odstawienia opioidów [91]. Po zakończeniu badania uczestników zwalniano z ośrodka i kierowano do ośrodka na leczenie w celu odstawienia opioidów lub do programu zajmującego się leczeniem uzależnień lub do innego programu uwzględniającego leczenie

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



podtrzymujące metadonem. Uczestnicy otrzymywali wynagrodzenie pieniężne za udział w badaniu [91].

W ramach badania [91]-[92] oceniano następujące punkty końcowe z zakresu skuteczności klinicznej:

- wyniki uzyskane po zastosowaniu: placebo, metadonu lub naloksonu w fazie I badania,
- określenie pierwszej dawki połączenia buprenorfiny z naloksonem, która przyspieszyła odstawienie opioidów w fazie I badania,
- określenie pierwszej dawki połączenia buprenorfiny z naloksonem, która przyspieszyła odstawienie opioidów w fazie II badania.

Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej podano dla populacji PP (brak definicji). W badaniu nie oceniano profilu bezpieczeństwa leku. Okres obserwacji w badaniu wyniósł 8 tygodni [91].

5.5.1.1. Analiza skuteczności klinicznej stosowania produktu łączonego: buprenorfina/nalokson (produkt leczniczy Suboxone®) w porównaniu do placebo w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie (porównanie bezpośrednie na podstawie wyników randomizowanego badania klinicznego; populacja ogólna; II linia leczenia)

W niniejszej analizie brano pod uwagę jedynie wyniki dotyczące skuteczności klinicznej leczenia połączenia buprenorfiny z naloksonem w porównaniu do placebo i metadonu; nie uwzględniono wyników dotyczących naloksonu podawanego dożylnie (ponieważ nie stanowi on komparatora w ramach niniejszej analizy klinicznej) [91]-[92].

Określenie optymalnej dawki przyspieszającej odstawienie opioidów

W ramach badania [91]-[92] oszacowano jaką dawkę połączenia buprenorfiny z naloksonem jest najskuteczniejsza w przyspieszeniu odstawienia opioidów. Spośród 7 uczestników, którzy ukończyli badanie: 4 otrzymywało dobową dawkę 4 mg/1 mg, 2 - dawkę 8 mg/2 mg, 1 - dawkę 16 mg/4 mg, która przyspieszyła odstawienie opioidów [91].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 193. Liczba i odsetek uczestników, u których leczenie połączeniem buprenorfiny z naloksonem (w dobowej dawce 4 mg/ 1 mg, 8 mg/ 2 mg lub 16 mg/ 4 mg) przyspieszyło odstawienie opioidów w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [91].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa I Buprenorfina/nalokson N=7 [n (%)]	Grupa II Buprenorfina/nalokson N=7 [n (%)]	RB [95% CI]*	Wartość P*	NNT/NNH [95% CI]
Dawka przyspieszająca odstawienie opioidów	Buprenorfina/nalokson 4 mg/dobę / 1 mg/dobę vs buprenorfina/nalokson 8 mg/dobę / 2 mg/dobę				
	4 (57,1)*	2 (28,6)*	2,00 [0,59; 7,67]	>0,05	-
	Buprenorfina/nalokson 4 mg/dobę / 1 mg/dobę vs buprenorfina/nalokson 16 mg/dobę / 4 mg/dobę				
	4 (57,1)*	1 (14,3)*	4,00 [0,83; 23,76]	>0,05	-
Buprenorfina/nalokson 8 mg/dobę / 2 mg/dobę vs buprenorfina/nalokson 16 mg/dobę / 4 mg/dobę					
	2 (28,6)*	1 (14,3)*	2,00 [0,32; 13,64]	>0,05	-

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Wszystkie oceniane dobowe dawki połączenia buprenorfiny z naloksonem (4 mg/ 1 mg, 8 mg/ 2 mg lub 16 mg/ 4 mg) okazały się porównywalnie skuteczne ($p > 0,05$) w przyspieszeniu odstawienia opioidów. Jednak, brak istotnych statystycznie różnic może również wynikać z niewielkiej grupy uczestników, którzy ukończyli badanie (po 7 osób).

Ocena skuteczności klinicznej leczenia w opinii uczestników badania

W badaniu [91]-[92] uczestnicy oceniali swój stan na podstawie 6 wizualno-analogowych skal (VAS) mierzących: odurzenie, skutki działania narkotyków, pozytywne skutki działania narkotyków, negatywne skutki działania narkotyków, zadowolenie z leczenia, niedyspozycję, ocenianych w zakresie 0-100 punktów, oraz kwestionariusza przymiotnikowego (ang. *Adjective Rating Questionnaire*) obejmującego 37 pozycji ocenianych w zakresie 0-4 punktów, dzielącego się na 2 skale: skalę agonisty opioidów (zawiera przymiotniki opisujące efekty podobne do tych wywoływanych przez morfinę) obejmującej 16 pozycji oraz skalę odstawienia opioidów (zawiera przymiotniki opisujące objawy dostawienia opioidów) obejmującej 21 pozycji [91].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 194. Ocena skuteczności klinicznej leczenia w opinii uczestników w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem (w niepodzielonej dawce) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo, w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie – dane przedstawiają średnią (\pm SE) największych odnotowanych zmian w ocenie uczestników względem wartości wstępnych sprzed leczenia [91]-[92].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana Buprenorfina/nalokson Niepodzielona dawka ^{^^} N=7 [średnia \pm SE (SD) [^]]	Grupa kontrolna Placebo N=7 [średnia \pm SE (SD) [^]]	MD [95% CI]*	Wartość P	NNT/NNH [95% CI]
Skala VAS [punkty]	Odurzenie	12,30 \pm 7,90 (20,94)	6,40 \pm 3,00 (7,95)	5,90 [-10,69; 22,49]	>0,05* >0,05#	-
	Skutki działania narkotyków	49,70 \pm 10,40 (27,56)	12,70 \pm 4,90 (12,99)	37,00 [14,43; 59,57]	<0,05* >0,05#	-
	Pozytywne skutki	17,00 \pm 10,70 (28,36)	21,10 \pm 12,50 (33,13)	-4,10 [-36,41; 28,21]	>0,05* >0,05#	-
	Negatywne skutki	47,00 \pm 11,30 (29,95)	6,90 \pm 6,50 (17,23)	40,10 [14,50; 65,70]	<0,05* <0,05#	-
	Zadowolenie z leczenia	9,90 \pm 6,50 (17,23)	18,70 \pm 10,80 (28,62)	-8,80 [-33,55; 15,95]	>0,05* >0,05#	-
	Niedyspozycja	41,70 \pm 12,30 (32,60)	0,10 \pm 0,10 (0,27)	41,60 [17,45; 65,75]	<0,05* <0,05#	-
Skala przymiotnikowa [punkty]	Skala oceny agonisty	1,40 \pm 1,70 (4,51)	1,60 \pm 0,80 (2,12)	-0,20 [-3,89; 3,49]	>0,05* >0,05#	-
	Skala oceny odstawienia	11,10 \pm 2,40 (6,36)	1,40 \pm 0,60 (1,59)	9,70 [4,84; 14,56]	<0,05* >0,05#	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ wartości SE podane w publikacjach [91]-[92] przeliczone na wartości SD, potrzebne do obliczenia parametru MD za pomocą wzoru: $SD=SE \times \sqrt{N}$. ^^ dane odnoszą się do wszystkich ocenianych w badaniu dobowych dawek: 4 mg/1 mg, 8 mg/2 mg, 16 mg/4 mg, podawanych w jednej, niepodzielonej dawce. # wartość $p > 0,05$ według Autorów publikacji [91], stosowali oni w obliczeniach analizę kowariancji z powtórzeniami oraz test post hoc Tukey'a.

W grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem (pojedyncza dawka) ocena uczestników badania, dokonana w oparciu o skalę VAS w odniesieniu do skutków działania narkotyków, negatywnych skutków działania narkotyków i niedyspozycji oraz w oparciu o skalę przymiotnikową w zakresie odstawienia, wiązała się z istotnym statystycznie ($p < 0,05$) wzrostem względem oceny wstępnej w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo, wskazując na większą skuteczność terapii za pomocą połączenia buprenorfiny z naloksonem (według Autorów publikacji [91] nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) między grupami w odniesieniu do oceny uczestników badania skutków działania narkotyków i odstawienia; rozbieżności pomiędzy wynikami z zakresu istotności statystycznej wynikają z różnic związanych z

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



obliczeniami; w niniejszej analizie porównywano wyłącznie grupę leczoną połączeniem buprenorfiny z naloksonem względem grupy otrzymującej placebo w celu obliczenia parametru MD, natomiast Autorzy badania [91] zastosowali analizę kowariancji z powtórzeniami, uwzględniającej porównanie 4 analizowanych grup: buprenorfina/nalokson vs metadon vs nalokson vs placebo, oraz test post hoc Tukey'a w celu oceny porównań poszczególnych grup). **W przypadku pozostałych analizowanych parametrów nie stwierdzono istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy porównywanymi grupami.**

Tabela 195. Ocena skuteczności klinicznej leczenia w opinii uczestników w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem (w dawce podzielonej na 2 części) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo, w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie – dane przedstawiają średnią (\pm SE) największych odnotowanych zmian w ocenie uczestników względem wartości wstępnych sprzed leczenia [91]-[92].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana Buprenorfina/nalokson Podzielona dawka ^^ N=7 [średnia \pm SE (SD)^]	Grupa kontrolna Placebo N=7 [średnia \pm SE (SD)^]	MD [95% CI]*	Wartość p*/#	NNT/NNH [95% CI]
Skala VAS [punkty]	Odurzenie	17,00 \pm 6,50 (17,23)	6,40 \pm 3,00 (7,95)	10,60 [-3,46; 24,66]	>0,05	-
	Skutki działania narkotyków	21,10 \pm 6,90 (18,29)	12,70 \pm 4,90 (12,99)	8,40 [-8,22; 25,02]	>0,05	-
	Pozytywne skutki	14,00 \pm 5,00 (13,25)	21,10 \pm 12,50 (33,13)	-7,10 [-33,53; 19,33]	>0,05	-
	Negatywne skutki	6,00 \pm 3,90 (10,34)	6,90 \pm 6,50 (17,23)	-0,90 [-15,79; 13,99]	>0,05	-
	Zadowolenie	4,10 \pm 2,70 (7,16)	18,70 \pm 10,80 (28,62)	-14,60 [-36,46; 7,26]	>0,05	-
	Niedyspozycja	3,10 \pm 3,10 (8,22)	0,10 \pm 0,10 (0,27)	3,00 [-3,09; 9,09]	>0,05	-
Skala przymiotnikowa [punkty]	Skala oceny agonisty	2,30 \pm 1,60 (4,24)	1,60 \pm 0,80 (2,12)	0,70 [-2,81; 4,21]	>0,05	-
	Skala oceny odstawienia	4,30 \pm 1,60 (4,24)	1,40 \pm 0,60 (1,59)	2,90 [-0,45; 6,25]	>0,05	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ wartości SE podane w publikacjach [91]-[92] przeliczono na wartości SD, potrzebne do obliczenia MD za pomocą wzoru: $SD = SE \times \sqrt{N}$. ^^ dane odnoszą się do wszystkich ocenianych w badaniu dobowych dawek: 4 mg/1 mg, 8 mg/2 mg, 16 mg/4 mg, podawanych w podzielonej dawce na 2 części. # wartość $p > 0,05$ według Autorów publikacji [91], stosowali oni w obliczeniach analizę kowariancji z powtórzeniami oraz test post hoc Tukey'a.

W grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem (dawka podzielno na 2 części) nie stwierdzono istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w zakresie żadnego z analizowanych parametrów dotyczących samooceny uczestników badania.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Ocena skuteczności klinicznej leczenia w opinii badaczy

W ramach badania [91]-[92] badacze również oceniali stan uczestników w oparciu o kwestionariusz przymiotnikowy. Dodatkowo, oceniano 7 objawów odstawienia opioidów (tj. łzawienie, wyciek z nosa, pocenie się, piloerekcja, ziewanie, niepokój, dźwięki jelitowe) w zakresie 0-2 punktów. Punkty były sumowane w celu otrzymania wskaźnika objawów odstawienia (ang. *Withdrawal Signs Score; WSS*) [91].

Tabela 196. Ocena skuteczności klinicznej leczenia w opinii badaczy w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem (w niepodzielonej dawce) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo, w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie – dane przedstawiają średnią (\pm SE) największych odnotowanych zmian w ocenie badaczy względem wartości wstępnych sprzed leczenia [91]-[92].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana Buprenorfina/nalokson Niepodzielona dawka ^{^^} N=7 [średnia \pm SE (SD) [^]]	Grupa kontrolna Placebo N=7 [średnia \pm SE (SD) [^]]	MD [95% CI]*	Wartość P	NNT/NNH [95% CI]
Skala przymiotnikowa [punkty]	Skala oceny agonisty	1,40 \pm 0,70 (1,86)	2,30 \pm 0,90 (2,39)	-0,90 [-3,14; 1,34]	>0,05* >0,05#	-
	Skala oceny odstawienia	7,60 \pm 2,00 (5,30)	1,60 \pm 0,30 (0,80)	6,00 [2,03; 9,97]	<0,05* >0,05#	-
Wskaźnik objawów odstawienia [punkty]		4,20 \pm 1,50 (3,98)	1,30 \pm 0,40 (1,06)	2,90 [-0,15; 5,95]	>0,05* >0,05#	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ wartości SE podane w publikacjach [91]-[92] przeliczono na wartości SD, potrzebne do obliczenia parametru MD za pomocą wzoru: $SD=SE \times \sqrt{N}$. ^^ dane odnoszą się do wszystkich ocenianych w badaniu dobowych dawek: 4 mg/1 mg, 8 mg/2 mg, 16 mg/4 mg, podawanych w jednej, niepodzielonej dawce. # wartość $p>0,05$ według Autorów publikacji [91], stosowali oni w obliczeniach analizę kowariancji z powtórzeniami oraz test post hoc Tukey'a.

W grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem (pojedyncza dawka) ocena uczestników badania przez badaczy, dokonana w oparciu o skalę przymiotnikową w zakresie oceny odstawienia, wiązała się z istotnym statystycznie ($p<0,05$) wzrostem względem oceny wstępnej, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo, dowodząc większej skuteczności terapii produktem łączonym buprenorfina/nalokson (według Autorów publikacji [91] nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic ($p>0,05$) między grupami w tym zakresie; rozbieżności w wynikach z zakresu istotności statystycznej wynikają z różnic związanych z obliczeniami, w niniejszej analizie porównywano wyłącznie grupę leczoną połączeniem buprenorfiny z naloksonem względem grupy otrzymującej placebo w celu obliczenia parametru MD, podczas gdy Autorzy badania [91] zastosowali analizę kowariancji z powtórzeniami, uwzględniającej porównanie 4 analizowanych grup: buprenorfina/nalokson vs metadon vs nalokson vs

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



placebo, oraz test post hoc Tukey'a w celu oceny porównań poszczególnych grup). **W przypadku pozostałych analizowanych parametrów nie stwierdzono istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy ocenianymi grupami.**

Tabela 197. Ocena skuteczności klinicznej leczenia w opinii badaczy w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem (w dawce podzielonej na 2 części) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo, w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie – dane przedstawiają średnią (\pm SE) największych odnotowanych zmian w ocenie badaczy względem wartości wstępnych sprzed leczenia [91]-[92].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana Buprenorfina/nalokson Podzielona dawka ^^ N=7 [średnia \pm SE (SD)^]	Grupa kontrolna Placebo N=7 [średnia \pm SE (SD)^]	MD [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
Skala przymiotnikowa [punkty]	Skala oceny agonisty	2,90 \pm 1,20 (3,18)	2,30 \pm 0,90 (2,39)	0,60 [-2,35; 3,55]	>0,05* >0,05#	-
	Skala oceny odstawienia	5,40 \pm 1,80 (4,77)	1,60 \pm 0,30 (0,80)	3,80 [0,22; 7,38]	<0,05* >0,05#	-
Wskaźnik objawów odstawienia [punkty]		4,70 \pm 1,10 (2,92)	1,30 \pm 0,40 (1,06)	3,40 [1,10; 5,70]	<0,05* >0,05#	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ wartości SE podane w publikacjach [91]-[92] przeliczono na wartości SD, potrzebne do obliczenia MD za pomocą wzoru: $SD = SE \times \sqrt{N}$. ^^ dane odnoszą się do wszystkich ocenianych w badaniu dobowych dawek: 4 mg/1 mg, 8 mg/2 mg, 16 mg/4 mg, podawanych w podzielonej dawce na 2 części. # wartość $p > 0,05$ według Autorów publikacji [91], stosowali oni w obliczeniach analizę kowariancji z powtórzeniami oraz test post hoc Tukey'a.

W grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem (dawka podzielona na 2 części) ocena uczestników badania dokonana przez badaczy, a dotycząca wskaźnika objawów odstawienia oraz oceny odstawienia w skali przymiotnikowej wiązała się z istotnym statystycznie ($p < 0,05$) wzrostem względem oceny wstępnej, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo, potwierdzając większą skuteczność terapii produktem łączonym buprenorfina/nalokson (według Autorów publikacji [91] nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) między grupami; rozbieżności w wynikach z zakresu istotności statystycznej wynikają z różnic związanych z obliczeniami; w niniejszym opracowaniu porównywano wyłącznie grupę leczoną połączeniem buprenorfiny z naloksonem względem grupy otrzymującej placebo w celu obliczenia parametru MD, natomiast Autorzy badania [91] zastosowali analizę kowariancji z powtórzeniami, uwzględniającej porównanie 4 analizowanych grup: buprenorfina/nalokson vs metadon vs nalokson vs placebo, oraz test post hoc Tukey'a w celu oceny porównań poszczególnych grup). **W przypadku oceny agonisty w skali przymiotnikowej nie stwierdzono istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy porównywanymi grupami.**

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Pomiary parametrów fizjologicznych

W ramach pomiarów parametrów fizjologicznych w badaniu [91]-[92] oceniano: ciśnienie tętnicze krwi (skurczowe i rozkurczowe), tętno, temperaturę ciała, średnicę źrenicy (minimalną i maksymalną) oraz nasycenie krwi tlenem [91].

Tabela 198. Pomiary parametrów fizjologicznych uczestników w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem (w niepodzielonej dawce) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo, w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie – dane przedstawiają średnią (\pm SE) największych odnotowanych zmian względem wartości wstępnych sprzed leczenia [91]-[92].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana Buprenorfina/nalokson Niepodzielona dawka ^{^^} N=7 [średnia \pm SE (SD) [^]]	Grupa kontrolna Placebo N=7 [średnia \pm SE (SD) [^]]	MD [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
Ciśnienie tętnicze krwi [mmHg]	Rozkurczowe	13,70 \pm 2,60 (6,89)	3,10 \pm 0,90 (2,39)	10,60 [5,20; 16,00]	<0,05* <0,05#	-
	Skurczowe	17,30 \pm 2,20 (5,83)	3,70 \pm 2,90 (7,69)	13,60 [6,45; 20,75]	<0,05* <0,05#	-
Tętno [częstotliwość/min.]		2,90 \pm 2,10 (5,57)	-2,20 \pm 1,20 (3,18)	5,10 [0,35; 9,85]	<0,05* >0,05#	-
Temperatura ciała [°C]		0,70 \pm 0,50 (1,33)	1,50 \pm 0,60 (1,59)	-0,80 [-2,34; 0,74]	>0,05* >0,05#	-
Średnica źrenicy [mm]	Maksymalna	1,80 \pm 0,30 (0,80)	0,80 \pm 0,20 (0,53)	1,00 [0,29; 1,71]	<0,05* >0,05#	-
	Minimalna	-0,10 \pm 0,20 (0,53)	-1,10 \pm 0,30 (0,80)	1,00 [0,29; 1,71]	<0,05* >0,05#	-
Nasycenie krwi tlenem [%]**		1,50 \pm 0,20 (0,49)	0,90 \pm 0,20 (0,49)	0,60 [0,05; 1,15]	<0,05* <0,05#	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ wartości SE podane w publikacjach [91]-[92] przeliczono na wartości SD, potrzebne do obliczenia parametru MD za pomocą wzoru: $SD=SE \times \sqrt{N}$. ^^ dane odnoszą się do wszystkich ocenianych w badaniu dobowych dawek: 4 mg/1 mg, 8 mg/2 mg, 16 mg/4 mg, podawanych w jednej, niepodzielonej dawce. ** N=6. # wartość $p < 0,05$ według Autorów publikacji [91], stosowali oni w obliczeniach analizę kowariancji z powtórzeniami oraz test post hoc Tukey'a.

W grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem (pojedyncza dawka) ciśnienie tętnicze krwi (zarówno skurczowe, jak i rozkurczowe), tętno, średnica źrenicy (maksymalna oraz minimalna) oraz nasycenie krwi tlenem istotnie statystycznie ($p < 0,05$) wzrosło względem oceny wstępnej w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo (według Autorów publikacji [91] brak istotnych statystycznie

($p > 0,05$) różnic między porównywanymi grupami w odniesieniu do tętna i średnicy źrenicy (maksymalnej i minimalnej); rozbieżności w wynikach w zakresie istotności statystycznych wynikają z różnic związanych z obliczeniami; w niniejszej analizie porównywano wyłącznie grupę leczoną połączeniem buprenorfiny z naloksonem względem grupy otrzymującej placebo w celu obliczenia parametru MD, podczas gdy Autorzy badania [91] zastosowali analizę kowariancji z powtórzeniami, uwzględniającej porównanie 4 analizowanych grup: buprenorfina/nalokson vs metadon vs nalokson vs placebo, oraz test post hoc Tukey'a w celu oceny porównań poszczególnych grup). **W przypadku temperatury ciała nie stwierdzono istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy pomiędzy porównywanymi grupami.**

Tabela 199. Pomiary parametrów fizjologicznych uczestników w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem (w dawce podzielonej na 2 części) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo, w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie – dane przedstawiają średnią (\pm SE) największych odnotowanych zmian względem wartości wstępnych sprzed leczenia [91]-[92].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana Buprenorfina/nalokson Podzielona dawka [^] ^{^^} N=7 [średnia \pm SE (SD) [^]]	Grupa kontrolna Placebo N=7 [średnia \pm SE (SD) [^]]	MD [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
Ciśnienie tętnicze krwi [mmHg]	Rozkurczowe	11,40 \pm 2,90 (7,69)	3,10 \pm 0,90 (2,39)	8,30 [2,33; 14,27]	<0,05	-
	Skurczowe	12,90 \pm 4,50 (11,93)	3,70 \pm 2,90 (7,69)	9,20 [-1,31; 19,71]	>0,05	-
Tętno [częstotliwość/min.]		0,80 \pm 1,60 (4,24)	-2,20 \pm 1,20 (3,18)	3,00 [-0,93; 6,93]	>0,05	-
Temperatura ciała [°C]		1,80 \pm 0,50 (1,33)	1,50 \pm 0,60 (1,59)	0,30 [-1,24; 1,84]	>0,05	-
Średnica źrenicy [mm]	Maksymalna	1,20 \pm 0,30 (0,80)	0,80 \pm 0,20 (0,53)	0,40 [-0,31; 1,11]	>0,05	-
	Minimalna	-0,50 \pm 0,30 (0,80)	-1,10 \pm 0,30 (0,80)	0,60 [-0,24; 1,44]	>0,05	-
Nasycenie krwi tlenem [%]**		1,30 \pm 0,20 (0,49)	0,90 \pm 0,20 (0,49)	0,40 [-0,15; 0,95]	>0,05	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. [^] wartości SE podane w publikacjach [91]-[92] przeliczono na wartości SD, potrzebne do obliczenia parametru MD za pomocą wzoru: $SD = SE \times \sqrt{N}$. ^{^^} dane odnoszą się do wszystkich ocenianych w badaniu dobowych dawek: 4 mg/1 mg, 8 mg/2 mg, 16 mg/4 mg, podawanych w podzielonej dawce na 2 części.

W grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem (dawka podzielona na 2 części) jedynie rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi istotnie statystycznie ($p < 0,05$) wzrosło względem oceny wstępnej w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo. W przypadku pozostałych analizowanych parametrów nie stwierdzono istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy ocenianymi grupami.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Pomiary sprawności psychomotorycznej i poznawczej

W ramach badania [91]-[92] uczestnicy przechodzili 4 testy oceniające ich zdolności psychomotoryczne i poznawcze podczas sesji testowej:

- test DSST (ang. *Digit Symbol Substitution Test*),
- test pamięci oceniający zdolność uczestników do zapamiętania i przypomnienia sobie 8 cyfr,
- test TMT (ang. *Trail-Making Test*),
- test *Circular Lights* [91]-[92].

Tabela 200. Pomiary sprawności psychomotorycznej i poznawczej uczestników w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem (w niepodzielonej dawce) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo, w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie – dane przedstawiają średnią (\pm SE) największych odnotowanych zmian względem wartości wstępnych sprzed leczenia [92].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana Buprenorfina/nalokson Niepodzielona dawka ^{^^} N=7 [średnia \pm SE (SD) [^]]	Grupa kontrolna Placebo N=7 [średnia \pm SE (SD) [^]]	MD [95% CI]*	Wartość P*	NNT/NNH [95% CI]
Test Circular Lights		-8,00 \pm 2,40 (6,36)	-12,60 \pm 5,50 (14,58)	4,60 [-7,18; 16,38]	>0,05	-
Test DSST	Próby odpowiedzi	3,80 \pm 1,30 (3,45)	3,70 \pm 2,10 (5,57)	0,10 [-4,75; 4,95]	>0,05	-
	Prawidłowe odpowiedzi	4,40 \pm 1,70 (4,51)	0,70 \pm 2,10 (5,57)	3,70 [-1,61; 9,01]	>0,05	-
Test TMT	Sekwencja błędów	6,70 \pm 2,20 (5,83)	7,30 \pm 2,00 (5,30)	-0,60 [-6,44; 5,24]	>0,05	-
	Linia ciągła	71,20 \pm 81,90 (217,04)	25,60 \pm 6,70 (17,76)	45,60 [-115,72; 206,92]	>0,05	-
Test pamięci	Błędy	17,30 \pm 4,60 (12,19)	18,70 \pm 3,30 (8,75)	-1,40 [-12,52; 9,72]	>0,05	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. [^] wartości SE podane w publikacji [92] przeliczono na wartości SD, potrzebne do obliczenia parametru MD za pomocą wzoru: $SD=SE \times \sqrt{N}$. ^{^^} dane odnoszą się do wszystkich ocenianych w badaniu dobowych dawek: 4 mg/1 mg, 8 mg/2 mg, 16 mg/4 mg, podawanych w jednej, niepodzielonej dawce.

W grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem (pojedyncza dawka) nie stwierdzono istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w zakresie żadnego z analizowanych pomiarów sprawności psychomotorycznej oraz poznawczej uczestników badania.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 201. Pomiary sprawności psychomotorycznej i poznawczej uczestników w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem (w dawce podzielonej na 2 części) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo, w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie – dane przedstawiają średnią (\pm SE) największych odnotowanych zmian względem wartości wstępnych sprzed leczenia [92].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana Buprenorfina/nalokson Podzielona dawka ^{^^} N=7 [średnia \pm SE (SD) [^]]	Grupa kontrolna Placebo N=7 [średnia \pm SE (SD) [^]]	MD [95% CI]*	Wartość P*	NNT/NNH [95% CI]
Test Circular Lights		-11,10 \pm 4,80 (12,72)	-12,60 \pm 5,50 (14,58)	1,50 [-12,83; 15,83]	>0,05	-
Test DSST	Próby odpowiedzi	6,60 \pm 2,80 (7,42)	3,70 \pm 2,10 (5,57)	2,90 [-3,97; 9,77]	>0,05	-
	Prawidłowe odpowiedzi	6,00 \pm 2,60 (6,89)	0,70 \pm 2,10 (5,57)	5,30 [-1,26; 11,86]	>0,05	-
Test TMT	Sekwencja błędów	3,70 \pm 0,80 (2,12)	7,30 \pm 2,00 (5,30)	-3,60 [-7,83; 0,63]	>0,05	-
	Linia ciągła	23,10 \pm 8,30 (22,0)	25,60 \pm 6,70 (17,76)	-2,50 [-23,45; 18,45]	>0,05	-
Test pamięci	Błędy	17,00 \pm 2,20 (5,83)	18,70 \pm 3,30 (8,75)	-1,70 [-9,49; 6,09]	>0,05	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. [^] wartości SE podane w publikacji [92] przeliczono na wartości SD, potrzebne do obliczenia parametru MD za pomocą wzoru: $SD=SE \times \sqrt{N}$. ^{^^} dane odnoszą się do wszystkich ocenianych w badaniu dobowych dawek: 4 mg/1 mg, 8 mg/2 mg, 16 mg/4 mg, podawanych w podzielonej dawce na 2 części.

W grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem (dawka podzielna na 2 części) nie stwierdzono istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic względem grupy kontrolnej otrzymującej placebo w zakresie żadnego z analizowanych parametrów dotyczących oceny sprawności psychomotorycznej oraz poznawczej uczestników badania.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



5.5.1.2. Analiza profilu bezpieczeństwa stosowania produktu łączonego: buprenorfina/nalokson (produkt leczniczy Suboxone®) w porównaniu do placebo w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie (porównanie bezpośrednie na podstawie wyników randomizowanego badania klinicznego; populacja ogólna; II linia leczenia)

W badaniu klinicznym porównującym zastosowanie połączenia buprenorfiny z naloksonem względem placebo [91]-[92] w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych, u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie, nie analizowano profilu bezpieczeństwa.

5.5.1.3. Podsumowanie analizy klinicznej stosowania produktu łączonego: buprenorfina/nalokson (produkt leczniczy Suboxone®) w porównaniu do placebo w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie (porównanie bezpośrednie na podstawie wyników randomizowanego badania klinicznego; populacja ogólna; II linia leczenia)

Produkt łączony buprenorfina/nalokson stosowany w dobowych dawkach wynoszących: 4 mg/1 mg lub 8 mg/2 mg lub 16 mg/4 mg, okazał się porównywalnie skuteczny ($p > 0,05$) w zakresie przyspieszenia odstawienia opioidów.

Połączenie buprenorfiny z naloksonem okazało się istotnie statystycznie bardziej skuteczne ($p < 0,05$) względem placebo w zakresie następujących punktów końcowych:

- w pojedynczej dobowej dawce:
 - wzrostu oceny uczestników badania dokonanej w oparciu o skalę VAS w odniesieniu do skutków działania narkotyków, negatywnych skutków działania narkotyków i niedyspozycji oraz w oparciu o skalę przymiotnikową w zakresie oceny odstawienia względem oceny wstępnej (według Autorów publikacji [91] nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) między grupami w odniesieniu do oceny uczestników badania skutków działania narkotyków i odstawienia),
 - wzrostu oceny badaczy dokonanej w oparciu o skalę przymiotnikową w zakresie oceny odstawienia oraz wskaźnika objawów odstawienia względem oceny wstępnej (według

Autorów publikacji [91] nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic ($p>0,05$) między grupami),

- w dawce podzielonej na 2 części:
 - wzrostu oceny badaczy dokonanej w oparciu o skalę przymiotnikową w zakresie oceny wskaźnika objawów odstawienia względem oceny wstępnej (według Autorów publikacji [91] nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic ($p>0,05$) między grupami).

Połączenie buprenorfiny z naloksonem okazało się porównywalnie skuteczne ($p>0,05$) względem placebo w zakresie następujących punktów końcowych:

- w pojedynczej dobowej dawce:
 - oceny uczestników badania dokonanej w oparciu o skalę VAS w odniesieniu do oceny odurzenia, pozytywnych skutków działania narkotyków i zadowolenia z leczenia oraz w oparciu o skalę przymiotnikową odnośnie do oceny agonisty względem oceny wstępnej,
 - oceny badaczy dokonanej w oparciu o skalę przymiotnikową odnośnie do oceny agonisty względem oceny wstępnej,
 - oceny sprawności psychomotorycznej i poznawczej uczestników badania,
- w dawce podzielonej na 2 części:
 - oceny uczestników badania dokonanej w oparciu o skalę VAS w odniesieniu do oceny odurzenia, skutków działania narkotyków, negatywnych skutków i pozytywnych skutków działania narkotyków, zadowolenia z leczenia i niedyspozycji oraz w oparciu o skalę przymiotnikową odnośnie do oceny objawów odstawienia i agonisty względem oceny wstępnej,
 - oceny badaczy dokonanej w oparciu o skalę przymiotnikową odnośnie do oceny odstawienia i agonisty,
 - oceny sprawności psychomotorycznej i poznawczej uczestników badania.

W zakresie pomiarów parametrów fizjologicznych **połączenie buprenorfiny z naloksonem** (pojedyncza dawka) **istotnie statystycznie ($p<0,05$) zwiększało** ciśnienie tętnicze krwi (zarówno skurczowe, jak i rozkurczowe), tętno, średnicę źrenicy (maksymalną oraz minimalną) i nasycenie krwi tlenem **względem oceny wstępnej w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo** (według Autorów publikacji [91] brak istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic między porównywanymi grupami w odniesieniu do tętna i średnicy źrenicy (maksymalnej i minimalnej)). Natomiast, nie wpływało istotnie statystycznie ($p>0,05$) na zmiany temperatury ciała.

W grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem (dawka podzielona na 2 części) jedynie rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi **istotnie statystycznie ($p<0,05$) wzrosło względem oceny wstępnej, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo**. Nie

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



stwierdzono istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy ocenianymi grupami odnośnie do zmian: skurczowego ciśnienia tętniczego krwi, tętna, temperatury ciała, średnicę źrenicy i nasycenia krwi tlenem.

5.5.2. Analiza kliniczna stosowania produktu łączonego: buprenorfina/nalokson (produkt leczniczy Suboxone®) w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie (porównanie bezpośrednie na podstawie wyników randomizowanego badania klinicznego; populacja ogólna; II linia leczenia)

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące zastosowanie połączenia buprenorfiny z naloksonem względem metadonu lub względem placebo [91]-[92] w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych, u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie, które włączono do niniejszej analizy. W rozdziale 5.5.1. przedstawiono szczegółowy opis badania [91]-[92], jak również definicje poszczególnych punktów końcowych analizowanych w badaniu.

5.5.2.1. Analiza skuteczności klinicznej stosowania produktu łączonego: buprenorfina/nalokson (produkt leczniczy Suboxone®) w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie (porównanie bezpośrednie na podstawie wyników randomizowanego badania klinicznego; populacja ogólna; II linia leczenia)

5.5. Analiza kliniczna stosowania produktu łączonego: buprenorfina/nalokson (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie (porównanie bezpośrednie; II linia leczenia)



Ocena skuteczności leczenia w opinii uczestników badania

Tabela 202. **Ocena skuteczności klinicznej leczenia w opinii uczestników w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem (w niepodzielonej dawce) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon, w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie – dane przedstawiają średnią (\pm SE) największych odnotowanych zmian w ocenie uczestników względem wartości wstępnych sprzed leczenia [91]-[92].**

Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana Buprenorfina/nalokson Niepodzielona dawka ^{^^} N=7 [średnia \pm SE (SD) [^]]	Grupa kontrolna Metadon 100 mg/dobę N=7 [średnia \pm SE (SD) [^]]	MD [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
Skala VAS [punkty]	Odurzenie	12,30 \pm 7,90 (20,94)	35,40 \pm 11,80 (31,27)	-23,10 [-50,98; 4,78]	>0,05* >0,05 [#]	-
	Skutki działania narkotyków	49,70 \pm 10,40 (27,56)	55,70 \pm 13,00 (34,45)	-6,00 [-38,68; 26,68]	>0,05* >0,05 [#]	-
	Pozytywne skutki	17,00 \pm 10,70 (28,36)	32,60 \pm 10,80 (28,62)	-15,60 [-45,45; 14,25]	>0,05* >0,05 [#]	-
	Negatywne skutki	47,00 \pm 11,30 (29,95)	13,40 \pm 9,00 (23,85)	33,60 [5,24; 61,96]	<0,05* >0,05 [#]	-
	Zadowolenie z leczenia	9,90 \pm 6,50 (17,23)	22,00 \pm 9,80 (25,97)	-12,10 [-35,19; 10,99]	>0,05* >0,05 [#]	-
	Niedyspozycja	41,70 \pm 12,30 (32,60)	0,40 \pm 0,30 (0,80)	41,30 [17,14; 65,46]	<0,05* <0,05 [#]	-
Skala przymiotnikowa [punkty]	Skala oceny agonisty	1,40 \pm 1,70 (4,51)	4,40 \pm 1,50 (3,98)	-3,00 [-7,46; 1,46]	>0,05* >0,05 [#]	-
	Skala oceny odstawienia	11,10 \pm 2,40 (6,36)	1,90 \pm 0,80 (2,12)	9,20 [4,23; 14,17]	<0,05* <0,05 [#]	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ wartości SE podane w publikacjach [91]-[92] przeliczono na wartości SD, potrzebne do obliczenia parametru MD za pomocą wzoru: $SD=SE \times \sqrt{N}$. ^^ dane odnoszą się do wszystkich ocenianych w badaniu dobowych dawek: 4 mg/1 mg, 8 mg/2 mg, 16 mg/4 mg, podawanych w jednej, niepodzielonej dawce. # wartość $p > 0,05$ według Autorów publikacji [91], stosowali oni w obliczeniach analizę kowariancji z powtórzeniami oraz test post hoc Tukey'a.

W grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem (pojedyncza dawka) ocena uczestników badania, dokonana w oparciu o skalę VAS w odniesieniu do negatywnych skutków stosowania narkotyków i niedyspozycji oraz w oparciu o skalę przymiotnikową w zakresie oceny odstawienia, wiązała się z istotnym statystycznie ($p < 0,05$) wzrostem względem oceny wstępnej w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon, wskazując na większą skuteczność terapii produktem łączonym buprenorfina/nalokson (według Autorów publikacji [91] nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) między grupami w zakresie oceny negatywnych skutków stosowania narkotyków;

rozbieżności pomiędzy wynikami z zakresu istotności statystycznej wynikają z różnic związanych z obliczeniami; w niniejszym opracowaniu porównywano wyłącznie grupę leczoną połączeniem buprenorfiny z naloksonem względem grupy otrzymującej placebo w celu obliczenia parametru MD, natomiast Autorzy badania [91] zastosowali analizę kowariancji z powtórzeniami, uwzględniającej porównanie 4 analizowanych grup: buprenorfina/nalokson vs metadon vs nalokson vs placebo, oraz test post hoc Tukey'a w celu oceny porównań poszczególnych grup). **W przypadku pozostałych analizowanych parametrów dotyczących samooceny uczestników badania nie stwierdzono istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy porównywanymi grupami.**

Tabela 203. Ocena skuteczności klinicznej leczenia w opinii uczestników w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem (w dawce podzielonej na 2 części) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon, w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie – dane przedstawiają średnią (\pm SE) największych odnotowanych zmian w ocenie uczestników względem wartości wstępnych sprzed leczenia [91]-[92].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana Buprenorfina/nalokson Podzielona dawka ^^ N=7 [średnia \pm SE (SD)^]	Grupa kontrolna Metadon 100 mg/dobę N=7 [średnia \pm SE (SD)^]	MD [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
Skala VAS [punkty]	Odurzenie	17,00 \pm 6,50 (17,23)	35,40 \pm 11,80 (31,27)	-18,40 [-44,85; 8,05]	>0,05* >0,05#	-
	Skutki działania narkotyków	21,10 \pm 6,90 (18,29)	55,70 \pm 13,00 (34,45)	-34,60 [-63,49; -5,71]	<0,05* >0,05#	-
	Pozytywne skutki	14,00 \pm 5,00 (13,25)	32,60 \pm 10,80 (28,62)	-18,60 [-41,96; 4,76]	>0,05* >0,05#	-
	Negatywne skutki	6,00 \pm 3,90 (10,34)	13,40 \pm 9,00 (23,85)	-7,40 [-26,66; 11,86]	>0,05* >0,05#	-
	Zadowolenie z leczenia	4,10 \pm 2,70 (7,16)	22,00 \pm 9,80 (25,97)	-17,90 [-37,86; 2,06]	>0,05* >0,05#	-
	Niedyspozycja	3,10 \pm 3,10 (8,22)	0,40 \pm 0,30 (0,80)	2,70 [-3,42; 8,82]	>0,05* >0,05#	-
Skala przymiotnikowa [punkty]	Skala oceny agonisty	2,30 \pm 1,60 (4,24)	4,40 \pm 1,50 (3,98)	-2,10 [-6,41; 2,21]	>0,05* >0,05#	-
	Skala oceny odstawienia	4,30 \pm 1,60 (4,24)	1,90 \pm 0,80 (2,12)	2,40 [-1,11; 5,91]	>0,05* >0,05#	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ wartości SE podane w publikacjach [91]-[92] przeliczono na wartości SD, potrzebne do obliczenia parametru MD za pomocą wzoru: $SD = SE \times \sqrt{N}$. ^^ dane odnoszą się do wszystkich ocenianych w badaniu dobowych dawek: 4 mg/1 mg, 8 mg/2 mg, 16 mg/4 mg, podawanych w podzielonej dawce na 2 części. # wartość $p > 0,05$ według Autorów publikacji [91], stosowali oni w obliczeniach analizę kowariancji z powtórzeniami oraz test post hoc Tukey'a.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



W grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem (dawka podzielona na 2 części) ocena uczestników badania, dokonana w oparciu o skalę VAS jedynie w odniesieniu do skutków stosowania narkotyków, wiązała się z istotnym statystycznie ($p < 0,05$) zmniejszeniem względem oceny wstępnej w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon, wskazując na mniejszą skuteczność terapii za pomocą połączenia buprenorfiny z naloksonem (według Autorów publikacji [91] nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) między grupami; rozbieżności pomiędzy wynikami z zakresu istotności statystycznej wynikają z różnic związanych z obliczeniami; w niniejszej analizie porównywano wyłącznie grupę leczoną połączeniem buprenorfiny z naloksonem względem grupy otrzymującej placebo w celu obliczenia parametru MD, podczas gdy Autorzy badania [91] zastosowali analizę kowariancji z powtórzeniami, uwzględniającej porównanie 4 analizowanych grup: buprenorfina/nalokson vs metadon vs nalokson vs placebo, oraz test post hoc Tukey'a w celu oceny porównań poszczególnych grup). **W przypadku pozostałych analizowanych parametrów dotyczących samooceny uczestników badania nie stwierdzono istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy ocenianymi grupami.**

Ocena skuteczności leczenia w opinii badaczy

Tabela 204. Ocena skuteczności klinicznej leczenia w opinii badaczy w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem (w niepodzielonej dawce) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon, w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie – dane przedstawiają średnią (\pm SE) największych odnotowanych zmian w ocenie badaczy względem wartości wstępnych sprzed leczenia [91]-[92].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana Buprenorfina/nalokson Niepodzielona dawka ^{^^} N=7 [średnia \pm SE (SD) [^]]	Grupa kontrolna Metadon 100 mg/dobę N=7 [średnia \pm SE (SD) [^]]	MD [95% CI] [*]	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
Skala przymiotnikowa [punkty]	Skala oceny agonisty	1,40 \pm 0,70 (1,86)	5,40 \pm 1,00 (2,65)	-4,00 [-6,40; -1,60]	<0,05* >0,05 [#]	-
	Skala oceny odstawienia	7,60 \pm 2,00 (5,30)	2,40 \pm 0,80 (2,12)	5,20 [0,97; 9,42]	<0,05* >0,05 [#]	-
Wskaźnik objawów odstawienia [punkty]		4,20 \pm 1,50 (3,98)	1,40 \pm 0,50 (1,33)	2,80 [-0,31; 5,91]	>0,05* >0,05 [#]	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. [^] wartości SE podane w publikacjach [91]-[92] przeliczono na wartości SD, potrzebne do obliczenia parametru MD za pomocą wzoru: $SD = SE \times \sqrt{N}$. ^{^^} dane odnoszą się do wszystkich ocenianych w badaniu dobowych dawek: 4 mg/1 mg, 8 mg/2 mg, 16 mg/4 mg, podawanych w jednej, niepodzielonej dawce. [#] wartość $p > 0,05$ według Autorów publikacji [91], stosowali oni w obliczeniach analizę kowariancji z powtórzeniami oraz test post hoc Tukey'a.

W grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem (pojedyncza dawka) ocena uczestników badania dokonana przez badaczy w oparciu o skalę przymiotnikową w odniesieniu do oceny działania agonisty, wiązała się z istotnym statystycznie ($p < 0,05$) zmniejszeniem względem oceny wstępnej w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon, wykazując mniejszą skuteczność terapii za pomocą produktu łączonego buprenorfina/nalokson, natomiast w grupie badanej (pojedyncza dawka) ocena uczestników badania dokonana przez badaczy w oparciu o skalę przymiotnikową w odniesieniu do oceny objawów odstawienia, wiązała się z istotnym statystycznie ($p < 0,05$) wzrostem względem oceny wstępnej w porównaniu do grupy kontrolnej, wykazując większą skuteczność terapii za pomocą produktu łączonego buprenorfiny/nalokson (według Autorów publikacji [91] nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) między grupami; rozbieżności pomiędzy wynikami z zakresu istotności statystycznej wynikają z różnic związanych z obliczeniami; w niniejszej analizie porównywano wyłącznie grupę leczoną połączeniem buprenorfiny z naloksonem względem grupy otrzymującej placebo w celu obliczenia parametru MD, podczas gdy Autorzy badania [91] zastosowali analizę kowariancji z powtórzeniami, uwzględniającej porównanie 4 analizowanych grup: buprenorfina/nalokson vs metadon vs nalokson vs placebo, oraz test post hoc Tukey'a w celu oceny porównań poszczególnych grup). **W przypadku wskaźnika objawów odstawienia nie stwierdzono istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy pomiędzy porównywanymi grupami.**

Tabela 205. Ocena skuteczności klinicznej leczenia w opinii badaczy w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem (w dawce podzielonej na 2 części) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon, w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie – dane przedstawiają średnią (\pm SE) największych odnotowanych zmian w ocenie badaczy względem wartości wstępnych sprzed leczenia [91]-[92].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana Buprenorfina/nalokson Podzielona dawka ^{^^} [średnia \pm SE (SD) [^]] N=7	Grupa kontrolna Metadon 100 mg/dobę [średnia \pm SE (SD) [^]] N=7	MD [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
Skala przymiotnikowa [punkty]	Skala oceny agonisty	2,90 \pm 1,20 (3,18)	5,40 \pm 1,00 (2,65)	-2,50 [-5,57; 0,57]	>0,05* >0,05 [#]	-
	Skala oceny odstawienia	5,40 \pm 1,80 (4,77)	2,40 \pm 0,80 (2,12)	3,00 [-0,87; 6,87]	>0,05* >0,05 [#]	-
Wskaźnik objawów odstawienia [punkty]		4,70 \pm 1,10 (2,92)	1,40 \pm 0,50 (1,33)	3,30 [0,92; 5,68]	<0,05* >0,05 [#]	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ wartości SE podane w publikacjach [69]-[70] przeliczono na wartości SD, potrzebne do obliczenia parametru MD za pomocą wzoru: $SD = SE \times \sqrt{N}$. ^^ dane odnoszą się do wszystkich ocenianych w badaniu dobowych dawek: 4 mg/1 mg, 8 mg/2 mg, 16 mg/4 mg, podawanych w podzielonej dawce na 2 części. # wartość $p > 0,05$ według Autorów publikacji [69], stosowali oni w obliczeniach analizę kowariancji z powtórzeniami oraz test post hoc Tukey'a.

W grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem (dawka podzielona na 2 części) **wskaźnik objawów odstawienia istotnie statystycznie ($p < 0,05$) wzrósł względem oceny wstępnej w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon, wykazując większą skuteczność terapii za pomocą produktu łączonego buprenorfina/nalokson** (według Autorów publikacji [91] nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) między grupami; rozbieżności pomiędzy wynikami z zakresu istotności statystycznej wynikają z różnic związanych z obliczeniami; w niniejszej analizie porównywano wyłącznie grupę leczoną połączeniem buprenorfiny z naloksonem względem grupy otrzymującej placebo w celu obliczenia parametru MD, podczas gdy Autorzy badania [91] zastosowali analizę kowariancji z powtórzeniami, uwzględniającej porównanie 4 analizowanych grup: buprenorfina/nalokson vs metadon vs nalokson vs placebo, oraz test post hoc Tukey'a w celu oceny porównań poszczególnych grup). **W grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem** (dawka podzielona na 2 części) **nie stwierdzono istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w ocenie uczestników badania dokonanej przez badaczy w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w zakresie oceny w skali przymiotnikowej.**

Pomiary parametrów fizjologicznych

Tabela 206. Pomiary parametrów fizjologicznych uczestników w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem (w niepodzielonej dawce) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon, w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie – dane przedstawiają średnią (\pm SE) największych odnotowanych zmian względem wartości wstępnych sprzed leczenia [91]-[92].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana Buprenorfina/nalokson Niepodzielona dawka ^{^^} N=7 [średnia \pm SE (SD) [^]]	Grupa kontrolna Metadon 100 mg/dobę N=7 [średnia \pm SE (SD) [^]]	MD [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
Ciśnienie tętnicze krwi [mmHg]	Rozkurczowe	13,70 \pm 2,60 (6,89)	7,90 \pm 1,90 (5,04)	5,80 [-0,52; 12,12]	>0,05* >0,05#	-
	Skurczowe	17,30 \pm 2,20 (5,83)	5,30 \pm 1,30 (3,45)	12,00 [6,98; 17,02]	<0,05* <0,05#	-
Tętno [częstotliwość/min.]		2,90 \pm 2,10 (5,57)	-1,30 \pm 1,40 (3,71)	4,20 [-0,76; 9,16]	>0,05* >0,05#	-
Temperatura ciała [°C]		0,70 \pm 0,50 (1,33)	1,80 \pm 0,40 (1,06)	-1,10 [-2,36; 0,16]	>0,05* >0,05#	-

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Średnica źrenicy [mm]	Maksymalna	1,80±0,30 (0,80)	0,60±0,20 (0,53)	1,20 [0,49; 1,91]	<0,05* <0,05#	-
	Minimalna	-0,10±0,20 (0,53)	-1,10±0,30 (0,80)	1,00 [0,29; 1,71]	<0,05* >0,05#	-
Nasycenie krwi tlenem [%]**		1,50±0,20 (0,49)	0,70±0,30 (0,74)	0,80 [0,09; 1,51]	<0,05* <0,05#	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ wartości SE podane w publikacjach [91]-[92] przeliczono na wartości SD, potrzebne do obliczenia parametru MD za pomocą wzoru: $SD=SE \times \sqrt{N}$. ^^ dane odnoszą się do wszystkich ocenianych w badaniu dobowych dawek: 4 mg/1 mg, 8 mg/2 mg, 16 mg/4 mg, podawanych w jednej, niepodzielonej dawce. ** N=6. # wartość $p < 0,05$ według Autorów publikacji [91], stosowali oni w obliczeniach analizę kowariancji z powtórzeniami oraz test post hoc Tukey'a.

W grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem (pojedyncza dawka) stwierdzono istotny statystycznie ($p < 0,05$) wzrost skurczowego ciśnienia tętniczego krwi, średnicy źrenicy (maksymalnej i minimalnej) oraz nasycenia krwi tlenem względem oceny wstępnej w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon (według Autorów publikacji [91] minimalna średnica źrenicy nie wzrosła istotnie statystycznie ($p > 0,05$); rozbieżności pomiędzy wynikami z zakresu istotności statystycznej wynikają z różnic związanych z obliczeniami; w niniejszym opracowaniu porównywano wyłącznie grupę leczoną połączeniem buprenorfiny z naloksonem względem grupy otrzymującej placebo w celu obliczenia parametru MD, natomiast Autorzy badania [91] zastosowali analizę kowariancji z powtórzeniami, uwzględniającej porównanie 4 analizowanych grup: buprenorfina/nalokson vs metadon vs nalokson vs placebo, oraz test post hoc Tukey'a w celu oceny porównań poszczególnych grup). **W przypadku pozostałych analizowanych pomiarów fizjologicznych nie stwierdzono istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy porównywanymi grupami.**

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 207. Pomiary parametrów fizjologicznych uczestników w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem (w dawce podzielonej na 2 części) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon, w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie – dane przedstawiają średnią (\pm SE) największych odnotowanych zmian względem wartości wstępnych sprzed leczenia [91]-[92].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana Buprenorfina/nalokson Podzielona dawka ^^ N=7 [średnia \pm SE (SD)^]	Grupa kontrolna Metadon 100 mg/dobę N=7 [średnia \pm SE (SD)^]	MD [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
Ciśnienie tętnicze krwi [mmHg]	Rozkurczowe	11,40 \pm 2,90 (7,69)	7,90 \pm 1,90 (5,04)	3,50 [-3,31; 10,31]	>0,05* >0,05#	-
	Skurczowe	12,90 \pm 4,50 (11,93)	5,30 \pm 1,30 (3,45)	7,60 [-1,60; 16,80]	>0,05* >0,05#	-
Tętno [częstotliwość/min.]		0,80 \pm 1,60 (4,24)	-1,30 \pm 1,40 (3,71)	2,10 [-2,07; 6,27]	>0,05* >0,05#	-
Temperatura ciała [°C]		1,80 \pm 0,50 (1,33)	1,80 \pm 0,40 (1,06)	0,00 [-1,26; 1,26]	>0,05* >0,05#	-
Średnica źrenicy [mm]	Maksymalna	1,20 \pm 0,30 (0,80)	0,60 \pm 0,20 (0,53)	0,60 [-0,11; 1,31]	>0,05* >0,05#	-
	Minimalna	-0,50 \pm 0,30 (0,80)	-1,10 \pm 0,30 (0,80)	0,60 [-0,24; 1,44]	>0,05* >0,05#	-
Nasycenie krwi tlenem [%]**		1,30 \pm 0,20 (0,49)	0,70 \pm 0,30 (0,74)	0,60 [-0,11; 1,31]	>0,05* >0,05#	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ wartości SE podane w publikacjach [91]-[92] przeliczono na wartości SD, potrzebne do obliczenia parametru MD za pomocą wzoru: $SD=SE \times \sqrt{N}$. ^^ dane odnoszą się do wszystkich ocenianych w badaniu dobowych dawek: 4 mg/1 mg, 8 mg/2 mg, 16 mg/4 mg, podawanych w podzielonej dawce na 2 części. ** N=6. # wartość $p < 0,05$ według Autorów publikacji [91], stosowali oni w obliczeniach analizę kowariancji z powtórzeniami oraz test post hoc Tukey'a.

W grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem (dawka podzielona na 2 części) nie stwierdzono istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w wynikach pomiarów fizjologicznych uczestników badania względem grupy kontrolnej otrzymującej metadon.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Pomiary sprawności psychomotorycznej i poznawczej

Tabela 208. Pomiary sprawności psychomotorycznej i poznawczej uczestników w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem (w niepodzielonej dawce) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon, w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie – dane przedstawiają średnią (\pm SE) największych odnotowanych zmian względem wartości wstępnych sprzed leczenia [92].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana Buprenorfina/nalokson Niepodzielona dawka ^{^^} N=7 [średnia \pm SE (SD) [^]]	Grupa kontrolna Metadon 100 mg/dobę N=7 [średnia \pm SE (SD) [^]]	MD [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
Test Circular Lights		-8,00 \pm 2,40 (6,36)	-17,30 \pm 3,30 (8,48)	9,30 [1,45; 17,15]	<0,05	-
Test DSST	Próby odpowiedzi	3,80 \pm 1,30 (3,45)	1,60 \pm 2,10 (5,57)	2,20 [-2,65; 7,05]	>0,05	-
	Prawidłowe odpowiedzi	4,40 \pm 1,70 (4,51)	-0,10 \pm 2,80 (7,42)	4,50 [-1,93; 10,93]	>0,05	-
Test TMT	Sekwencja błędów	6,70 \pm 2,20 (5,83)	5,90 \pm 2,80 (7,42)	0,80 [-6,19; 7,79]	>0,05	-
	Linia ciągła	71,20 \pm 81,90 (217,04)	18,90 \pm 8,70 (23,06)	52,30 [-109,39; 213,99]	>0,05	-
Test pamięci	Błędy	17,30 \pm 4,60 (12,19)	16,60 \pm 4,30 (11,40)	0,70 [-11,66; 13,06]	>0,05	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. [^] wartości SE podane w publikacji [92] przeliczono na wartości SD, potrzebne do obliczenia parametru MD za pomocą wzoru: $SD=SE \times \sqrt{N}$. ^{^^} dane odnoszą się do wszystkich ocenianych w badaniu dobowych dawek: 4 mg/1 mg, 8 mg/2 mg, 16 mg/4 mg, podawanych w jednej, niepodzielonej dawce.

W grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem (pojedyncza dawka) stwierdzono istotnie statystycznie ($p < 0,05$) lepszy wynik względem oceny wstępnej jedynie w przypadku testu *Circular Lights* w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon. W przypadku pozostałych analizowanych punktów końcowych w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem (pojedyncza dawka) nie stwierdzono istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w ocenie sprawności psychomotorycznej i poznawczej uczestników badania w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 209. Pomiary sprawności psychomotorycznej i poznawczej uczestników w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem (w dawce podzielonej na 2 części) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon, w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie – dane przedstawiają średnią (\pm SE) największych odnotowanych zmian względem wartości wstępnych sprzed leczenia [92].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana Buprenorfina/nalokson Podzielona dawka ^{^^} N=7 [średnia \pm SE (SD) [^]]	Grupa kontrolna Metadon 100 mg/dobę N=7 [średnia \pm SE (SD) [^]]	MD [95% CI]*	Wartość P*	NNT/NNH [95% CI]
Test Circular Lights		-11,10 \pm 4,80 (12,72)	-17,30 \pm 3,30 (8,48)	6,20 [-5,12; 17,52]	>0,05	-
Test DSST	Próby odpowiedzi	6,60 \pm 2,80 (7,42)	1,60 \pm 2,10 (5,57)	5,00 [-1,87; 11,87]	>0,05	-
	Prawidłowe odpowiedzi	6,00 \pm 2,60 (6,89)	-0,10 \pm 2,80 (7,42)	6,10 [-1,40; 13,60]	>0,05	-
Test TMT	Sekwencja błędów	3,70 \pm 0,80 (2,12)	5,90 \pm 2,80 (7,42)	-2,20 [-7,92; 3,52]	>0,05	-
	Linia ciągła	23,10 \pm 8,30 (22,0)	18,90 \pm 8,70 (23,06)	4,20 [-19,41; 27,81]	>0,05	-
Test pamięci	Błędy	17,00 \pm 2,20 (5,83)	16,60 \pm 4,30 (11,40)	0,40 [-9,09; 9,89]	>0,05	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. [^] wartości SE podane w publikacji [92] przeliczono na wartości SD, potrzebne do obliczenia parametru MD za pomocą wzoru: $SD = SE \times \sqrt{N}$. ^{^^} dane odnoszą się do wszystkich ocenianych w badaniu dobowych dawek: 4 mg/1 mg, 8 mg/2 mg, 16 mg/4 mg, podawanych w podzielonej dawce na 2 części.

W grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem (dawka podzielona na 2 części) nie stwierdzono istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w pomiarach sprawności psychomotorycznej i poznawczej uczestników badania względem grupy kontrolnej otrzymującej metadon.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



5.5.2.2. Analiza profilu bezpieczeństwa stosowania produktu łączonego: buprenorfina/nalokson (produkt leczniczy Suboxone®) w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie (porównanie bezpośrednie na podstawie wyników randomizowanego badania klinicznego; populacja ogólna; II linia leczenia)

W ramach badania [91]-[92] nie oceniano profilu bezpieczeństwa stosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem względem metadonu w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie.

5.5.2.3. Podsumowanie analiza klinicznej stosowania produktu łączonego: buprenorfina/nalokson (produkt leczniczy Suboxone®) w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie (porównanie bezpośrednie na podstawie wyników randomizowanego badania klinicznego; populacja ogólna; II linia leczenia)

Połączenie buprenorfiny z naloksonem (w pojedynczej dobowej dawce) okazało się istotnie statystycznie:

- **bardziej skuteczne ($p < 0,05$) względem metadonu** w zakresie wzrostu oceny uczestników badania dokonanej w oparciu o skalę VAS w odniesieniu do negatywnych skutków stosowania narkotyków i niedyspozycji oraz w oparciu o skalę przymiotnikową odnośnie do oceny odstawienia względem oceny wstępnej (według Autorów publikacji [91] nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) między grupami w odniesieniu do oceny uczestników badania negatywnych skutków działania narkotyków),
- **bardziej skuteczne ($p < 0,05$) względem metadonu** w zakresie oceny badaczy dokonanej w oparciu o skalę przymiotnikową odnośnie do oceny odstawienia względem oceny wstępnej (według Autorów publikacji [91] nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) między grupami),
- **mniej skuteczne ($p < 0,05$) względem metadonu** w zakresie oceny badaczy dokonanej w oparciu o skalę przymiotnikową odnośnie do oceny agonisty względem oceny wstępnej (według Autorów publikacji [91] nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) między grupami) oraz w teście sprawności psychomotorycznej *Circular Lights*.

Połączenie buprenorfiny z naloksonem (w dawce podzielonej na 2 części) okazało się:

- **istotnie statystycznie mniej skuteczne ($p < 0,05$) względem metadonu** w zakresie wzrostu oceny uczestników badania dokonanej w oparciu o skalę VAS w odniesieniu do skutków działania narkotyków względem oceny wstępnej (według Autorów publikacji [91] nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) między grupami),
- **istotnie statystycznie bardziej skuteczne ($p < 0,05$) względem metadonu** w zakresie wzrostu oceny badaczy dokonanej w oparciu o wskaźnik objawów odstawienia względem oceny wstępnej (według Autorów publikacji [91] nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) między grupami).

Połączenie buprenorfiny z naloksonem okazało się porównywalnie skuteczne ($p > 0,05$) względem metadonu w zakresie następujących punktów końcowych:

- w pojedynczej dobowej dawce:
 - oceny uczestników badania dokonanej w oparciu o skalę VAS w odniesieniu do oceny odurzenia, skutków działania narkotyków, pozytywnych skutków stosowania narkotyków i zadowolenia z leczenia oraz w oparciu o skalę przymiotnikową odnośnie do oceny agonisty względem oceny wstępnej,
 - oceny badaczy dokonanej w oparciu o skalę przymiotnikową odnośnie do wskaźnika objawów odstawienia względem oceny wstępnej,
 - oceny sprawności psychomotorycznej i poznawczej uczestników badania (z wyjątkiem testu *Circular Lights*),
- w dawce podzielonej na 2 części:
 - oceny uczestników badania dokonanej w oparciu o skalę VAS w odniesieniu do oceny odurzenia, negatywnych skutków i pozytywnych skutków stosowania narkotyków, zadowolenia z leczenia i niedyspozycji oraz w oparciu o skalę przymiotnikową odnośnie do oceny objawów odstawienia i agonisty względem oceny wstępnej,
 - oceny badaczy dokonanej w oparciu o skalę przymiotnikową odnośnie do oceny odstawienia i agonisty względem oceny wstępnej,
 - oceny sprawności psychomotorycznej i poznawczej uczestników badania.

W zakresie pomiarów parametrów fizjologicznych połączenie **buprenorfiny z naloksonem** (pojedyncza dawka) **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) zwiększało** skurczowe ciśnienie tętnicze krwi, średnicę źrenicy (maksymalną i minimalną) oraz nasycenie krwi tlenem **względem oceny wstępnej, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon** (według Autorów publikacji [91] minimalna średnica źrenicy nie wzrosła istotnie statystycznie ($p > 0,05$)). Natomiast, nie wpływało istotnie statystycznie ($p > 0,05$) na zmiany: rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi, tętna, temperatury ciała.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



W grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem (dawka podzielona na 2 części) **nie stwierdzono istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic** pomiędzy ocenianymi grupami odnośnie do zmian: skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi, tętna, temperatury ciała, średnicy źrenicy i nasycenia krwi tlenem.

5.5.3. Analiza kliniczna stosowania produktu łączonego: buprenorfina/nalokson (produkt leczniczy Suboxone®) w porównaniu do buprenorfiny w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie (porównanie bezpośrednie na podstawie wyników randomizowanego badania klinicznego; populacja ogólna; II linia leczenia)

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne [93] porównujące zastosowanie połączenia buprenorfiny z naloksonem względem buprenorfiny w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych, u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie, które włączono do niniejszej analizy.

Badanie o akronimie NCT00605033 [93]

Celem badania było porównanie efektywności klinicznej buprenorfiny w połączeniu z naloksonem względem buprenorfiny w leczeniu uzależnienia od opioidów u uczestników wcześniej leczonych buprenorfiną. Wyniki badania przedstawiono jedynie na stronie rejestru badań klinicznych [93] (zatem wartość dowodowa jego wyników jest niższa niż tych opisanych w publikacjach pełnotekstowych).

Badanie objęło 2 fazy: fazę I podwójnie zamaskowaną, trwającą tydzień, w czasie której nastąpiło przejście z leczenia buprenorfiną na leczenie produktem łączonym buprenorfina/ nalokson (oraz placebo) w grupie I lub kontynuujących leczenie buprenorfiną (oraz placebo) w grupie II, oraz fazę II – otwartą, trwającą 2-4 tygodnie. W ramach badania leki i placebo podawano w postaci tabletek podjęzykowych. Połączenie buprenorfiny z naloksonem podawano w zakresie dobowych dawek: 4 mg/1 mg – 24 mg/6 mg, a buprenorfinę - w zakresie dobowych dawek: 4 mg – 24 mg, zarówno w fazie podwójnie zamaskowanej, jak i otwartej. W 2. tygodniu fazy otwartej uczestnicy badania otrzymywali 1 raz na tydzień zapas leków do stosowania w warunkach domowych [93]. Zastosowane w badaniu dobowe dawki połączenia buprenorfiny z naloksonem były zgodne z dopuszczalnymi dawkami zalecanymi w ChPL Suboxone® [194], natomiast dobowe dawki buprenorfiny przekraczały dopuszczalne dawki zalecane w ChPL Subutex® (16 mg/dobę) [472].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



W ramach badania [93] oceniano następujące punkty końcowe z zakresu:

- skuteczności klinicznej - odsetek odpowiedzi na leczenie, zdefiniowany jako odsetek uczestników, którzy nie otrzymali dawki leku większej od dawki pierwszej, w 7. dniu trwania fazy przejścia,
- profilu bezpieczeństwa - występowanie działań niepożądanych.

Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej podano dla populacji ITT, zdefiniowanej jako wszyscy zrandomizowani uczestnicy badania, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku, i dla których jest dostępny co najmniej 1 ważny pomiar. Wyniki z zakresu profilu bezpieczeństwa podano dla populacji ITT (brak definicji). Okres obserwacji w badaniu wyniósł około 3-5 tygodni [93].

5.5.3.1. Analiza skuteczności klinicznej stosowania produktu łączonego: buprenorfina/nalokson (produkt leczniczy Suboxone®) w porównaniu do buprenorfiny w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie (porównanie bezpośrednie na podstawie wyników randomizowanego badania klinicznego; populacja ogólna; II linia leczenia)

Ryzyko nieukończenia badania

W badaniu [93] oceniono liczbę i odsetek uczestników, którzy nie ukończyli badania.

Tabela 210. Liczba i odsetek uczestników, którzy nie ukończyli badania w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem (zakres dobowych dawek: 4 mg/1 mg – 24 mg/6 mg) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej buprenorfinę (zakres dobowych dawek: 4 mg – 24 mg), w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [93].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Buprenorfina/nalokson 4 mg/1 mg-24 mg/6 mg N=143 [n (%)]	Grupa kontrolna Buprenorfina 4 mg-24 mg N=98 [n (%)]	RR [95% CI]*	Wartość P*	NNT/NNH [95% CI]
Ryzyko nieukończenia badania	7 (4,9)*	8 (8,2)*	0,60 [0,23; 1,55]	>0,05	-

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Ryzyko nieukończenia badania było porównywalne ($p>0,05$) w obu analizowanych grupach (w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem oraz w grupie kontrolnej otrzymującej buprenorfinę).

Odsetek odpowiedzi na leczenie

W ramach badania [93] oceniano odsetek odpowiedzi na leczenie w ciągu pierwszego tygodnia

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



trwania badania (jego fazy podwójnie zamaskowanej). Odsetek odpowiedzi na leczenie zdefiniowano jako odsetek uczestników, u których nie zwiększono dawki w ciągu pierwszych 7 dni trwania badania.

Tabela 211. Liczba i odsetek uczestników, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem (zakres dobowych dawek: 4 mg/1 mg – 24 mg/6 mg) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej buprenorfinę (zakres dobowych dawek: 4 mg – 24 mg), w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [93].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Buprenorfina/nalokson 4 mg/1 mg-24 mg/6 mg N=143 [n (%)]	Grupa kontrolna Buprenorfina 4 mg-24 mg N=97 [n (%)]	RB [95% CI]*	Wartość P*	NNT/NNH [95% CI]
Odpowiedź na leczenie	119* (83,2)	86* (88,7)	0,94 [0,85; 1,05]	>0,05	-

* wartości obliczone przez autorów analizy.

W grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem odsetek odpowiedzi na leczenie był porównywalny ($p>0,05$) względem grupy kontrolnej otrzymującej buprenorfinę.

5.5.3.2. Analiza profilu bezpieczeństwa stosowania produktu łączonego: buprenorfina/nalokson (produkt leczniczy Suboxone®) w porównaniu do buprenorfiny w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie (porównanie bezpośrednie na podstawie wyników randomizowanego badania klinicznego; populacja ogólna; II linia leczenia)

Ryzyko nieukończenia badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych

W badaniu [93] oceniono liczbę i odsetek uczestników, którzy nie ukończyli badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 212. Liczba i odsetek uczestników, którzy nie ukończyli badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem (zakres dobowych dawek: 4 mg/1 mg – 24 mg/6 mg) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej buprenorfinę (zakres dobowych dawek: 4 mg – 24 mg), w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [93].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Buprenorfina/nalokson 4 mg/1 mg-24 mg/6 mg N=143 [n (%)]	Grupa kontrolna Buprenorfina 4 mg-24 mg N=98 [n (%)]	RR [95% CI]*	Wartość P*	NNT/NNH [95% CI]
Ryzyko nieukończenia badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych	2 (1,4)*	2 (2,0)*	0,69 [0,12; 3,84]	>0,05	-

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Ryzyko nieukończenia badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych było porównywalne ($p>0,05$) w obu analizowanych grupach (w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem oraz w grupie kontrolnej otrzymującej buprenorfinę).

Ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych

W badaniu [93] oceniono również liczbę i odsetek uczestników, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane.

Tabela 213. Liczba i odsetek uczestników, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem (zakres dobowych dawek: 4 mg/1 mg – 24 mg/6 mg) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej buprenorfinę (zakres dobowych dawek: 4 mg – 24 mg), w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [93].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Buprenorfina/nalokson 4 mg/1 mg-24 mg/6 mg N=143 [n (%)]	Grupa kontrolna Buprenorfina 4 mg-24 mg N=97 [n (%)]	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość P*	NNT/NNH [95% CI]
Ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych (ogółem)^	2 (1,40)	4 (4,12)	RR=0,34 [0,07; 1,56]	>0,05	-
Niedokrwistość normobarwliwa normocytowa	0 (0,00)	1 (1,03)	Peto OR=0,08 [0,002; 4,571]	>0,05	-
Smolisty stolec	0 (0,00)	1 (1,03)	Peto OR=0,08 [0,002; 4,571]	>0,05	-
Zapalenie płuc	0 (0,00)	1 (1,03)	Peto OR=0,08 [0,002; 4,571]	>0,05	-
Wypadek samochodowy	0 (0,00)	1 (1,03)	Peto OR=0,08 [0,002; 4,571]	>0,05	-
Śpiączka	1 (0,70)	0 (0,00)	Peto OR=5,36 [0,10; 290,70]	>0,05	-
Padaczka	1 (0,70)	1 (1,03)	RR=0,68 [0,07; 6,46]	>0,05	-

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Buprenorfina/nalokson 4 mg/1 mg-24 mg/6 mg N=143 [n (%)]	Grupa kontrolna Buprenorfina 4 mg-24 mg N=97 [n (%)]	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość P*	NNT/NNH [95% CI]
Próba samobójcza	1 (0,70)	0 (0,00)	Peto OR=5,36 [0,10; 290,70]	>0,05	-
Wysięk opłucnowy	0 (0,00)	1 (1,03)	Peto OR=0,08 [0,002; 4,571]	>0,05	-
Detoksyfikacja	0 (0,00)	1 (1,03)	Peto OR=0,08 [0,002; 4,571]	>0,05	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ u 1 uczestnika badani mogło wystąpić więcej niż 1 działanie niepożądane. Terminologia według MedDRA (12.0). W przypadku nie wystąpienia określonego punktu końcowego w jednej z grup, wyniki obliczono za pomocą Peto OR.

Ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych ogółem było porównywalne ($p>0,05$) w obu analizowanych grupach (w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem oraz w grupie kontrolnej otrzymującej buprenorfinę). **Nie stwierdzono również istotnych statystycznie różnic ($p>0,05$) między ocenianymi grupami w zakresie ryzyka wystąpienia poszczególnych rodzajów ciężkich działań niepożądanych** (niedokrwistości normobarwliwej normocytowej, smolistego stolca, zapalenia płuc, wypadku samochodowego, śpiączki, padaczki, próby samobójczej, wysięku opłucnowego, detoksyfikacji).

Ryzyko wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych

W ramach badania [93] oceniono liczbę i odsetek uczestników, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane. W badaniu uwzględniono jedynie działania niepożądane występujące u co najmniej 5% uczestników.

Tabela 214. Liczba i odsetek uczestników, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem (zakres dobowych dawek: 4 mg/1 mg – 24 mg/6 mg) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej buprenorfinę (zakres dobowych dawek: 4 mg – 24 mg), w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [93].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Buprenorfina/nalokson 4 mg/1 mg-24 mg/6 mg N=143 [n (%)]	Grupa kontrolna Buprenorfina 4 mg-24 mg N=97 [n (%)]	RR [95% CI]*	Wartość P*	NNT/NNH [95% CI]
Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (ogółem)	79 (55,2)*	52 (53,6)*	1,03 [0,82; 1,32]	>0,05	-
Zaburzenia oka	9 (6,29)	1 (1,03)	6,10 [1,03; 37,04]	<0,05	NNH=20 [10; 713]
Bóle brzucha	9 (6,29)	4 (4,12)	1,53 [0,52; 4,59]	>0,05	-
Biegunka	8 (5,59)	1 (1,03)	5,43 [0,91; 33,22]	>0,05	-
Nudności	21 (14,69)	7 (7,22)	2,03 [0,93; 4,54]	>0,05	-
Ból zębów	1 (0,70)	5 (5,15)	0,14 [0,02; 0,86]	<0,05	NNT=23 [10; 200]
Oslabienie	12 (8,39)	7 (7,22)	1,16 [0,49; 2,79]	>0,05	-

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Buprenorfina/nalokson 4 mg/1 mg-24 mg/6 mg N=143 [n (%)]	Grupa kontrolna Buprenorfina 4 mg-24 mg N=97 [n (%)]	RR [95% CI]*	Wartość P*	NNT/NNH [95% CI]
Dreszcze	10 (6,99)	7 (7,22)	0,97 [0,40; 2,40]	>0,05	-
Zmęczenie	7 (4,90)	5 (5,15)	0,95 [0,33; 2,77]	>0,05	-
Bóle mięśniowe	8 (5,59)	7 (7,22)	0,78 [0,30; 2,00]	>0,05	-
Bóle głowy	23 (16,08)	12 (12,37)	1,30 [0,69; 2,48]	>0,05	-
Niepokój	23 (16,08)	16 (16,49)	0,98 [0,55; 1,74]	>0,05	-
Uzależnienie od narkotyków	10 (6,99)	4 (4,12)	1,70 [0,58; 5,02]	>0,05	-
Nerwowość	6 (4,20)	5 (5,15)	0,81 [0,27; 2,46]	>0,05	-
Bezsenna	12 (8,39)	10 (10,31)	0,81 [0,37; 1,78]	>0,05	-
Wyciek z nosa	15 (10,49)	6 (6,19)	1,70 [0,71; 4,13]	>0,05	-
Ziewanie	12 (8,39)	5 (5,15)	1,63 [0,62; 4,33]	>0,05	-
Nadmierne pocenie	18 (12,59)	9 (9,28)	1,36 [0,65; 2,87]	>0,05	-
Piloerekcja	9 (6,29)	2 (2,06)	3,05 [0,77; 12,39]	>0,05	-
Uderzenia gorąca	10 (6,99)	5 (5,15)	1,36 [0,50; 3,71]	>0,05	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. Terminologia według MedDRA (12.0).

W grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem istotnie statystycznie ($p < 0,05$):

- **częściej** występowały zaburzenia oka,
- **rzadziej** występował ból zębów,

w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej buprenorfinę.

Obliczenia wskazują, że stosowanie w grupie badanej produktu łączonego buprenorfina/nalokson zamiast buprenorfiny, spowoduje, że 1 osoba w grupie:

- 20 osób doświadczy zaburzeń oka,
- 23 osób nie doświadczy bólu zębów,

w okresie obserwacji wynoszącym 3-5 tygodni.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pomiędzy analizowanymi grupami (grupą badaną leczoną połączeniem buprenorfiny z naloksonem oraz grupą kontrolną otrzymującą buprenorfinę) **w odniesieniu do częstości występowania pozostałych działań niepożądanych:** ryzyka wystąpienia działań niepożądanych (ogółem), bólów brzucha, biegunki, nudności, osłabienia, dreszczy, zmęczenia, bólów mięśniowych, bólów głowy, niepokoju, uzależnienia od narkotyków, nerwowości, bezsenności, wycieku z nosa, ziewania, nadmiernego pocenia, piloerekcji, uderzeń gorąca.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



5.5.3.3. Podsumowanie analizy klinicznej stosowania produktu łączonego: buprenorfina/nalokson (produkt leczniczy Suboxone®) w porównaniu do buprenorfiny w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie (porównanie bezpośrednie na podstawie wyników randomizowanego badania klinicznego; populacja ogólna; II linia leczenia)

Połączenie buprenorfiny z naloksonem okazało się porównywalnie skuteczne ($p > 0,05$) względem buprenorfiny w zakresie następujących punktów końcowych:

- ryzyka nieukończenia badania,
- odsetka odpowiedzi na leczenie.

W zakresie analizy profilu bezpieczeństwa produkt łączony buprenorfina/nalokson okazał się porównywalnie bezpieczny ($p > 0,05$) względem buprenorfiny w zakresie następujących punktów końcowych:

- ryzyka nieukończenia badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych,
- ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych (ogółem i poszczególnych rodzajów),
- ryzyka wystąpienia działań niepożądanych (ogółem) i pozostałych działań niepożądanych (ból brzucha, biegunki, nudności, osłabienia, dreszczy, zmęczenia, bólów mięśniowych, bólów głowy, niepokoju, uzależnienia od narkotyków, nerwowości, bezsenności, wycieku z nosa, ziewania, nadmiernego pocenia, piloerekcji, uderzeń gorąca).

Połączenie buprenorfiny z naloksonem istotnie statystycznie ($p < 0,05$):

- **częściej** indukowało występowanie zaburzeń oka,
- **rzadziej** indukowało występowanie bólu zębów,

względem buprenorfiny w okresie obserwacji wynoszącym 3-5 tygodni.

5.6. Analiza kliniczna stosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie (porównanie bezpośrednie)

W ramach niniejszej analizy uwzględniono również porównanie buprenorfiny z metadonem, ponieważ połączenie buprenorfiny z naloksonem w produkcie leczniczym Suboxone® ma na celu jedynie

zniechęcenie do niewłaściwego stosowania i nadużywania buprenorfiny. Nalokson stosowany niezgodnie z zaleceniami np. dożylnie lub donosowo, może prowadzić do wystąpienia objawów abstynencyjnych u osób uzależnionych od heroiny, metadonu lub innych agonistów opioidów. Jednak, sam nalokson podawany w zwykłych dawkach doustnie lub podjęzykowo pacjentom doświadczającym opioidowych objawów abstynencyjnych, wykazuje niewielki lub zerowy efekt farmakologiczny z powodu jego prawie całkowitego metabolizmu pierwszego przejścia [194]. Ponadto, nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w efektywności klinicznej produktu łączonego buprenorfina/nalokson w porównaniu do buprenorfiny [1]-[2a].

Porównanie efektywności klinicznej buprenorfiny z metadonem stanowi uzupełnienie porównania produktu łączonego buprenorfina/nalokson z metadonem w zakresie podstawowych punktów końcowych, takich jak: kontynuacja leczenia (retencja), ryzyko zgonu, stosowanie opioidów i innych substancji uzależniających.

5.6.1. Analiza kliniczna stosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie (porównanie bezpośrednie, na podstawie wyników randomizowanych badań klinicznych; populacja ogólna; I linia leczenia)

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano i włączono do niniejszego opracowania dwa wiarygodne przeglądy systematyczne Mattick 2008 [239] oraz jego aktualizacja Mattick 2014 [240] i Connock 2007 [241], w których porównywano efektywność kliniczną buprenorfiny z metadonem w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów na podstawie randomizowanych badań klinicznych. Zidentyfikowano również i włączono do niniejszej analizy badania kliniczne randomizowane oraz o niższej wiarygodności, w których porównywano efektywność kliniczną buprenorfiny z metadonem w analizowanym wskazaniu, opublikowane po dacie ostatniego przeszukania w uwzględnionych przeglądach systematycznych [239]-[240], [241]. W obu przeglądach [239]-[240], [241] analizowano podstawowe punkty końcowe z zakresu skuteczności klinicznej buprenorfiny w porównaniu do metadonu, takie jak: kontynuowanie leczenia (retencja), stosowanie opioidów i/lub innych substancji uzależniających, ryzyko zgonu, natomiast wykluczono z nich publikacje dotyczące leczenia ciężarnych kobiet, wpływu leczenia na ciążę i dzieci urodzone przez kobiety leczone substytucyjnie w czasie ciąży, na zdolności poznawcze uczestników, ich stan psychiczny. Z tego względu przyjęto podobne założenia w trakcie przeszukania medycznych baz danych w celu identyfikacji badań o niższej wiarygodności oraz badań RCT opublikowanych po dacie ostatniego przeszukania w uwzględnionych przeglądach systematycznych [239]-[240], [241]

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



(referencja [242] dotyczy badania RCT zawartego w przeglądzie systematycznym [239]).

Przegląd systematyczny Mattick 2008 [239] i jego aktualizacja Mattick 2014 [240]

W ramach przeglądu systematycznego [239] i jego aktualizacji [240] przeszukano następujące medyczne bazy danych: *Cochrane Drugs and Alcohol Review Group Specialised Register*, *Cochrane Central Register of Controlled Trials*, *PubMed*, *EMBASE*, *Current Contents*, *PsychLIT*, *CORK*, *Alcohol and Drug Council of Australia*, *Australian Drug Foundation*, *Centre for Education and Information on Drugs and Alcohol*, *Australian Bibliographic Network*, rejestry badań klinicznych (*National Research Register*, *meta-Register of Controlled Trials*, *Clinical Trials.gov*, *Agenzia Italiana del Farmaco*), dane z konferencji naukowych (*US College on Problems of Drug Dependence*), dane z *Library of Congress databases*, dane instytutów zajmujących się badaniami związanymi z uzależnieniami (*National Institute of Drug Abuse (NIDA)*, *National Drug & Alcohol Research Centre (NDARC)*) oraz referencje odnalezionych badań klinicznych i przeglądów, skontaktowano się również z Autorami publikacji w celu odnalezienia innych opublikowanych lub nieopublikowanych badań RCT. Ostatnie przeszukiwanie przeprowadzono w październiku 2006 roku, następnie zaktualizowano w grudniu 2007 roku [239] i ponownie zaktualizowane w styczniu 2013 roku [240]. Poszukiwano badań klinicznych, w których porównywano efektywność kliniczną buprenorfiny (w postaci podjęzykowych tabletek, roztworu lub implantów) lub produktu łączonego buprenorfina/nalokson (w postaci podjęzykowych tabletek) w dawce >1 mg względem metadonu w dawce ≥ 20 mg/dobę lub placebo w leczeniu substytucyjnym (podtrzymującym) uzależnienia od opioidów. Wykluczono dane dotyczące leczenia ciężarnych kobiet oraz badania dotyczące jedynie detoksyfikacji. Analizowano następujące główne punkty końcowe: retencję (mierzoną jako liczba uczestników wciąż kontynuujących leczenie na zakończenia badania), stosowanie opioidów (mierzone za pomocą testów toksykologicznych moczu na obecność metabolitów heroiny np. morfiny oraz za pomocą informacji uzyskiwanych od uczestników badań), stosowanie innych substancji uzależniających (mierzone za pomocą testów toksykologicznych moczu na obecność kokainy lub benzodiazepin), działalność przestępczą (mierzoną za pomocą informacji uzyskiwanych od uczestników badań), zgony i występowanie działań niepożądanych [239]-[240].

Zidentyfikowano 25 badań RCT, które spełniły kryteria włączenia do przeglądu systematycznego z 2008 roku [239] i 6 nowych badań RCT, które spełniły kryteria włączenia do aktualizacji przeglądu systematycznego z 2014 roku [240], w 20 z nich porównywano buprenorfinę z metadonem, a w 11 porównywano buprenorfinę z placebo lub z buprenorfiną w dawce 1 mg/dobę (wyników tych badań nie uwzględniono w niniejszej analizie), w 4 badaniach zastosowano produkt łączony buprenorfina/nalokson (Fudala 2003, Kakko 2007, Kamien 2008, Magura 2009; badania te uwzględniono w rozdziale 5 niniejszej analizy). W 11 badaniach dawkę dostosowywano do potrzeb pacjentów, a w 18 badaniach dawka była stała. W przypadku badań, w których dawkę dostosowywano do potrzeb pacjentów, zastosowano podział dawek na: niską (buprenorfina: 2-6

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



mg/dobę vs metadon: 20-35 mg/dobę [239], metadon <40 mg/dobę [240]), umiarkowaną (buprenorfina: 7-15 mg/dobę vs metadon: 50-80 mg/dobę [239], metadon 40-85 mg/dobę [240]) i wysoką (buprenorfina: ≥ 16 mg/dobę vs metadon: ≥ 120 mg/dobę [239], metadon >85 mg/dobę [240]). W przeglądzie systematycznym uwzględniono porównania: buprenorfina w niskiej dawce vs metadon w niskiej lub w umiarkowanej dawce oraz buprenorfina w umiarkowanej dawce vs metadon w niskiej lub w umiarkowanej dawce, buprenorfina w wysokiej dawce vs metadon w wysokiej dawce. W badaniach uczestniczyli w większości mężczyźni, około 30 lat, wcześniej leczeni, stosujący również inne narkotyki poza heroiną. Czas trwania leczenia i obserwacji wynosił 2-52 tygodni [239]-[240].

Przegląd systematyczny Connock 2007 [241]

W ramach przeglądu systematycznego [241] przeszukano następujące medyczne bazy danych: *Cochrane Library (CDSR, DARE, HTA database)*, *CENTRAL*, *Medline*, *Embase*, *PsycINFO*, *Sociological Abstracts (CSA Illumina)*, *International Bibliography of the Social Sciences (BIDS)*, strony internetowe agencji HTA, rejestry badań klinicznych (*National Research Register*, *Current Controlled Trials*, *ClinicalTrials.gov*), *Cochrane Drugs and Alcohol Review Group Register*, przeszukano również referencje zidentyfikowanych publikacji i kontaktowano się z Autorami publikacji. Ostatnie przeszukanie miało miejsce w sierpniu 2005 roku. W ramach przeglądu systematycznego [241] uwzględniono badania kliniczne RCT i non-RCT oraz przeglądy systematyczne i meta-analizy dotyczące leczenia podtrzymującego lub detoksyfikacji z zastosowaniem metadonu i/lub buprenorfiny osób uzależnionych od opioidów. Wykluczono badania, w których uwzględniono zarówno osoby uzależnione od kokainy, jak i osoby uzależnione od opioidów lub osoby leczone podtrzymująco metadonem lub buprenorfiną przed randomizacją do badania, którym leki zmieniono i które niedługo później znowu leczono metadonem lub buprenorfiną [241].

Zidentyfikowano i ostatecznie włączono do przeglądu systematycznego 27 badań RCT oraz 31 przeglądów systematycznych, w tym: 3 badania RCT i 12 przeglądów systematycznych porównujących bezpośrednio buprenorfinę z metadonem, 1 badanie RCT i 19 przeglądów systematycznych porównujących bezpośrednio metadon z placebo/ brakiem terapii, 3 badania RCT i 11 przeglądów systematycznych porównujących bezpośrednio buprenorfinę z placebo/ brakiem terapii. W niniejszej analizie przedstawiono wyniki porównania buprenorfiny z metadonem w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów. W badaniach uczestniczyli głównie mężczyźni w wieku 30-49 lat w dobrym stanie zdrowia, spełniający kryteria DSM III lub IV uzależnienia od opioidów, wolni od ciężkiej choroby psychicznej lub ciężkich schorzeń współistniejących, którzy nie przechodzili w ostatnich miesiącach terapii związanej z niestosowaniem się do zaleceń leczenia. Z badań wykluczano osoby, którym nie powiodło się wcześniejsze leczenie z uzależnienia od opioidów, ciężarne kobiety i osoby poniżej 18. roku życia. W nielicznych badaniach uwzględniano osoby zakażone wirusem HIV, uzależnione również od innych substancji, głównie od alkoholu i kokainy. Uczestników badań leczono ambulatoryjnie lub w

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



ramach programów leczenia, metadon stosowano w dawkach 50-150 mg/dobę, a buprenorfinę w dawkach 1-15 mg/dobę. W ramach badań oceniano głównie odsetek pacjentów kontynuujących leczenie (retencję) oraz stosujących opioidy, zgony, występowanie działań niepożądanych, odnotowano również przypadki działalności przestępczej uczestników badań. W ramach przeglądu systematycznego [241] wykorzystano również dane ze starszej wersji przeglądu systematycznego Mattick 2005 (niewłączonego do niniejszej analizy).

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Retencja

Dostosowane do potrzeb uczestników dawkowanie buprenorfiny vs metadonu

W przeglądzie systematycznym [240] uwzględniono 11 badań, w których brało udział 1 391 uczestników, w tym 5 badań podwójnie zamaskowanych z 788 uczestnikami i 6 badań bez zamaskowania z 603 uczestnikami. Wyniki podano w postaci ilorazu szans (ang. *Odds Ratio*).

Tabela 215. Liczba i odsetek uczestników kontynuujących leczenie (retencja) w grupie badanej leczonej buprenorfiną w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników w leczeniu substytucyjnym uzależnienie od opioidów [240].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana Buprenorfina [n/N (%)*]	Grupa kontrolna Metadon [n/N (%)*]	Waga [%]*	OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*	
Retencja	Badania podwójnie zamaskowane	Johnson 2000 [263]	32/55 (58)	40/55 (73)	9,9	0,52 [0,22; 1,25]	>0,05	-
		Mattick 2003 [269]	96/200 (48)	120/205 (59)	16,7	0,65 [0,43; 0,99]	<0,05	10 [5; 124]
		Petitjean 2001 [272]	15/27 (56)	28/31 (90)	4,6	0,13 [0,02; 0,62]	<0,05	3 [2; 8]
		Strain 1994a [273]	47/84 (56)	45/80 (56)	12,6	0,99 [0,51; 1,92]	>0,05	-
		Strain 1994b [274]	13/24 (54)	15/27 (56)	6,6	0,95 [0,27; 3,28]	>0,05	-
		Ogółem ¹	203/390 (52)	248/398 (62)	50,5	0,66 [0,49; 0,87]	0,0048	10 [6; 30]
	Badania bez zamaskowania	Fisher 1999 [261]	11/29 (38)	22/31 (71)	6,9	0,25 [0,07; 0,83]	<0,05	4 [2; 13]
		Kristensen 2005 [276]	9/25 (36)	21/25 (84)	5,0	0,11 [0,02; 0,48]	<0,05	3 [2; 5]
		Lintzeris 2004 [267]	38/81 (47)	42/77 (55)	12,5	0,74 [0,38; 1,44]	>0,05	-
		Magura 2009 [268]	49/77 (64)	42/56 (75)	10,4	0,58 [0,25; 1,33]	>0,05	-
		Neri 2005 [270]	29/31 (94)	28/31 (90)	2,9	1,55 [0,16; 19,78]	>0,05	-
		Soyka 2008 [277]	31/64 (48)	42/76 (55)	11,8	0,76 [0,37; 1,56]	>0,05	-
	Ogółem ²	164/307 (53)	189/296 (64)	49,5	0,53 [0,30; 0,95]	0,0316	10 [6; 40]	
	Ogółem ³	367/697 (53)	437/694 (63)	100,0	0,59 [0,42; 0,83]	0,0024	10 [7; 20]	

* wartości obliczone przez autorów analizy. ¹ Cochran Q=7,29, df=4, p=0,12. ² Cochran Q=11,81, df=5, p=0,04. ³ Cochran Q=19,31, df=10, p=0,04. Ze względu na wymogi analizy ekonomicznej obliczano parametr OR (iloraz szans).

Wyniki meta-analizy wskazują, że **istotnie statystycznie ($p=0,0024$) większy odsetek uczestników badań przerywał leczenie buprenorfiną w dawce dostosowanej do ich potrzeb w porównaniu do uczestników otrzymujących metadon w dawce dostosowanej do ich potrzeb**. Analiza wykazała istotną statystycznie ($p=0,04$) heterogenność wyników uwzględnionych badań. Parametr NNH wyniósł 10 co oznacza, że leczenie buprenorfiną, zamiast metadonem, 1 uczestnika spośród 10 spowoduje, że przerwie on leczenie i zrezygnuje z udziału w badaniu w okresie obserwacji wynoszącym 2-52 tygodni.

Meta-analiza wyników badań podwójnie zamaskowanych również wskazuje, że **istotnie statystycznie ($p=0,0048$) większy odsetek uczestników przerywał leczenie buprenorfiną w dawce dostosowanej do ich potrzeb w porównaniu do uczestników otrzymujących metadon w dawce dostosowanej do ich potrzeb**. Analiza nie wykazała istotnej statystycznie ($p=0,12$) heterogenności wyników uwzględnionych badań. Parametr NNH wyniósł 10 co oznacza, że leczenie buprenorfiną, zamiast metadonem, 1 uczestnika spośród 10 spowoduje, że przerwie on leczenie i zrezygnuje z udziału w badaniu w okresie obserwacji wynoszącym 2-52 tygodni.

Meta-analiza wyników badań prowadzonych bez zamaskowania także wykazała, że **marginalnie istotnie statystycznie ($p=0,0316$) większy odsetek uczestników przerywał leczenie buprenorfiną w dawce dostosowanej do ich potrzeb w porównaniu do uczestników otrzymujących metadon w dawce dostosowanej do ich potrzeb**. Analiza wykazała istotną statystycznie ($p=0,04$) heterogenność wyników uwzględnionych badań. Parametr NNH wyniósł 10 co oznacza, że leczenie buprenorfiną, zamiast metadonem, 1 uczestnika spośród 10 spowoduje, że przerwie on leczenie i zrezygnuje z udziału w badaniu w okresie obserwacji wynoszącym 2-52 tygodni.

Tabela 216. Hazard względny (HR) oszacowany dla uczestników kontynuujących leczenie (retencja) w grupie badanej leczonej buprenorfiną w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników w leczeniu substytucyjnym uzależnienie od opioidów [241].

Analizowany parametr kliniczny	N	Obserwacja [tygodnie]	Waga [%]^	HR [95% CI]^	Wartość p^	
Retencja	Mattick 2003 [269]	394	13	38,2	1,33 [0,99; 1,78]	>0,05
	Lintzeris 2004 [267]	139	26	12,6	1,40 [0,84; 2,34]	>0,05
	Fisher 1999 [261]	60	24	5,7	2,56 [1,20; 5,47]	<0,05
	Johnson 2000 [263]	110	17	8,1	1,71 [0,90; 3,22]	>0,05
	Strain 1994a [273]	51	16	4,9	1,06 [0,47; 2,41]	>0,05
	Strian 1994b [274]	164	16	27,4	1,03 [0,67; 1,60]	>0,05
	Petitjean 2001 [272]	58	6	3,0	4,21 [1,47; 12,03]	<0,05
	Ogółem ¹	976	6-26	100,0	1,40 [1,15; 1,69]	0,002

^ wartości podane w publikacji [241]. ¹ heterogenność: $Q=9,44$, $df=6$, $p=0,15$.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Wyniki meta-analizy wskazują, że **istotnie statystycznie ($p=0,002$) większy odsetek uczestników badań przerywał leczenie buprenorfiną w dawce dostosowanej do ich potrzeb w porównaniu do uczestników otrzymujących metadon w dawce dostosowanej do ich potrzeb** [241]. Analiza nie wykazała istotnej statystycznie ($p=0,15$) heterogenności wyników uwzględnionych badań [241].

Należy podkreślić, że wyniki badań z elastycznym dawkowaniem, dostosowanym do potrzeb uczestników badań, w większym stopniu odzwierciedla wyniki uzyskiwane przez uczestników terapii substytucyjnej uzależnienia od opioidów w ramach praktyki klinicznej [239]-[240], [241].

Buprenorfina w niskiej dawce (2-6 mg/dobę) vs metadon w niskiej dawce (<40 mg/dobę)

W analizie uwzględniono 3 badania, w których brało udział 253 uczestników [240].

Tabela 217. Liczba i odsetek uczestników kontynuujących leczenie (retencja) w grupie badanej leczonej buprenorfiną w niskiej dawce (2-6 mg/dobę) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w niskiej dawce (<40 mg/dobę) w leczeniu substytucyjnym uzależnienie od opioidów [240].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana Buprenorfina [n/N (%*)]	Grupa kontrolna Metadon [n/N (%*)]	Waga [%]^	RR [95% CI]^	Wartość p^	NNH [95% CI]*
Retencja	Ahmadi 2003a [260]	19/41 (46)	25/41 (61)	40,6	0,76 [0,50; 1,15]	>0,05	-
	Kosten 1993 [265]	25/68 (37)	23/36 (64)	43,4	0,58 [0,39; 0,86]	<0,05	4 [3; 15]
	Schottenfeld 1997 [275]	10/33 (30)	14/34 (41)	15,9	0,74 [0,38; 1,42]	>0,05	-
	Ogółem ¹	54/142 (38)	62/111 (56)	100,0	0,67 [0,52; 0,87]	<0,05	6 [4; 19]

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ wartości podane w publikacji [240]. ¹ heterogenność: $Tau^2=0,0$, $Chi^2=1,01$, $df=2$, $p=0,60$, $I^2=0,0\%$, test na ogólny efekt $Z=3,00$, $p=0,0027$.

Wyniki meta-analizy wskazują, że **istotnie statystycznie ($p<0,05$) większy odsetek uczestników badań przerywał leczenie buprenorfiną w niskiej dawce (2-6 mg/dobę) w porównaniu do uczestników otrzymujących metadon w niskiej dawce (<40 mg/dobę)** [240]. Analiza nie wykazała istotnej statystycznie ($p=0,60$) heterogeniczności wyników uwzględnionych badań [240]. Parametr NNH wyniósł 6 co oznacza, że leczenie buprenorfiną, zamiast metadonem, 1 uczestnika spośród 6 spowoduje, że przerwie on leczenie i zrezygnuje z udziału w badaniu w okresie obserwacji wynoszącym 2-52 tygodni.

Buprenorfina w niskiej dawce (2-6 mg/dobę) vs metadon w umiarkowanej dawce (50-80 mg/dobę)

W analizie uwzględniono 3 badania, w których brało udział 305 uczestników [239].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 218. Liczba i odsetek uczestników kontynuujących leczenie (retencja) w grupie badanej leczonej buprenorfiną w niskiej dawce (2-6 mg/dobę) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w umiarkowanej dawce (50-80 mg/dobę) w leczeniu substytucyjnym uzależnienie od opioidów [239].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana Buprenorfina [n/N (%*)]	Grupa kontrolna Metadon [n/N (%*)]	Waga [%]^	RR [95% CI]^	Wartość p^	NNH [95% CI]*
Retencja	Ahmadi 2003b [260]	40/68 (59)	57/68 (84)	69,9	0,70 [0,56; 0,88]	<0,05	4 [3; 11]
	Kosten 1993 [265]	25/68 (37)	21/36 (58)	20,3	0,63 [0,42; 0,96]	<0,05	5 [3; 72]
	Schottenfeld 1997 [275]	10/33 (30)	18/32 (56)	9,8	0,54 [0,30; 0,98]	<0,05	4 [3; 60]
	Ogółem ¹	75/169 (44)	96/136 (71)	100,0	0,67 [0,55; 0,81]	<0,05	4 [3; 7]

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ wartości podane w publikacji [239]. ¹ heterogenność: Tau²=0,0, Chi²=0,81, df=2, p=0,67, I²=0,0%, test na ogólny efekt Z=4,19, p=0,000027.

Wyniki meta-analizy wskazują, że **istotnie statystycznie (p<0,05) większy odsetek uczestników przerywał leczenie buprenorfiną w niskiej dawce (2-6 mg/dobę) w porównaniu do uczestników otrzymujących metadon w umiarkowanej dawce (50-80 mg/dobę)** [239]. Analiza nie wykazała istotnej statystycznie (p=0,67) heterogenności wyników uwzględnionych badań [239]. Parametr NNH wyniósł 4 co oznacza, że leczenie buprenorfiną, zamiast metadonem, 1 uczestnika spośród 4 spowoduje, że przerwie on leczenie i zrezygnuje z udziału w badaniu w okresie obserwacji wynoszącym 2-52 tygodni.

Buprenorfina w umiarkowanej dawce (7-15 mg/dobę) vs metadon w niskiej dawce (20-35 mg/dobę)

W analizie uwzględniono 4 badania, w których brało udział 407 uczestników [239].

Tabela 219. Liczba i odsetek uczestników kontynuujących leczenie (retencja) w grupie badanej leczonej buprenorfiną w umiarkowanej dawce (7-15 mg/dobę) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w niskiej dawce (20-35 mg/dobę) w leczeniu substytucyjnym uzależnienie od opioidów [239].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana Buprenorfina [n/N (%*)]	Grupa kontrolna Metadon [n/N (%*)]	Waga [%]^	RR [95% CI]^	Wartość p^	NNH [95% CI]*
Retencja	Ahmadi 2003a [260]	28/41 (68)	25/41 (61)	b.d.	1,12 [0,81; 1,54]	>0,05	-
	Johnson 1992 [262]	22/53 (42)	11/55 (20)	b.d.	2,08 [1,12; 3,85]	<0,05	5 [3; 25]
	Ling 1996 [266]	26/75 (35)	30/75 (40)	b.d.	0,87 [0,57; 1,31]	>0,05	-
	Schottenfeld 1997 [275]	16/33 (48)	14/34 (41)	b.d.	1,18 [0,69; 2,01]	>0,05	-
	Ogółem ¹	92/202 (46)	80/205 (39)	100,0	b.d.	b.d.	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ wartości podane w publikacji [239]. ¹ heterogenność: Chi²=15,74, df=3, p=0,003.

Autorzy przeglądu statystycznego [239] nie przeprowadzili meta-analizy wyników badań z powodu istotnej statystycznie (p=0,003) heterogeniczności danych. Wyniki jednego z badań wskazują, że

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większy odsetek uczestników przerywał leczenie buprenorfiną w umiarkowanej dawce (7-15 mg/dobę) w porównaniu do uczestników otrzymujących metadon w niskiej dawce (20-35 mg/dobę), w pozostałych 3 badaniach nie stwierdzono istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy między porównywanymi grupami.

Buprenorfina w umiarkowanej dawce (7-15 mg/dobę) vs metadon w umiarkowanej dawce (40-85 mg/dobę)

W analizie uwzględniono 7 badań, w których brało udział 780 uczestników [240].

Tabela 220. Liczba i odsetek uczestników kontynuujących leczenie (retencja) w grupie badanej leczonej buprenorfiną w umiarkowanej dawce (7-15 mg/dobę) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w umiarkowanej dawce (40-85 mg/dobę) w leczeniu substytucyjnym uzależnienie od opioidów [240].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Buprenorfina [n/N (%)*]	Grupa kontrolna Metadon [n/N (%)*]	Waga [%]^	RR [95% CI]^	Wartość p^	NNH [95% CI]*	
Retencja	Johnson 1992 [262]	22/55 (25)	17/54 (31)	12,2	1,32 [0,79; 2,19]	>0,05	-
	Kamien 2008 [264]	12/82 (15)	2/52 (4)	2,3	3,80 [0,89; 16,32]	>0,05	-
	Ling 1996 [266]	26/75 (35)	39/75 (52)	16,4	0,67 [0,46; 0,97]	<0,05	6 [4; 71]
	Oliveto 1999 [271]	31/45 (69)	30/45 (67)	20,3	1,03 [0,78; 1,37]	>0,05	-
	Pani 2000 [278]	18/38 (47)	22/34 (65)	15,1	0,73 [0,48; 1,11]	>0,05	-
	Schottenfeld 1997 [275]	16/33 (48)	18/32 (56)	13,4	0,86 [0,54; 1,37]	>0,05	-
	Schottenfeld 2005 [279]	37/82 (45)	52/80 (65)	20,2	0,69 [0,52; 0,93]	<0,05	6 [3; 23]
	Ogółem ¹	162/408* (40)	180/372* (48)	100,0	0,87 [0,69; 1,10]	>0,05	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ wartości podane w publikacji [240]. ¹ heterogenność: Tau²=0,05, Chi²=12,80, df=7, p=0,05, I²=53%, test na ogólny efekt Z=1,15, p=0,25.

Wyniki meta-analizy wskazują na **brak istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy** między odsetkiem uczestników, którzy przegrali leczenie buprenorfiną w niskiej dawce (2-6 mg/dobę) w porównaniu do uczestników otrzymujących metadon w umiarkowanej dawce (40-85 mg/dobę) [240]. Analiza wykazała istotną statystycznie ($p = 0,05$) heterogenność wyników uwzględnionych badań [240].

Buprenorfina w wysokiej dawce (≥ 16 mg/dobę) vs metadon w wysokiej dawce (> 85 mg/dobę)

W analizie uwzględniono 1 badanie, w którym brało udział 134 uczestników [240].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 221. Liczba i odsetek uczestników kontynuujących leczenie (retencja) w grupie badanej leczonej buprenorfiną w wysokiej dawce (≥ 16 mg/dobę) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w wysokiej dawce (>85 mg/dobę) w leczeniu substytucyjnym uzależnienie od opioidów [240].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana Buprenorfina [n/N (%*)]	Grupa kontrolna Metadon [n/N (%*)]	Waga [%]^	RR [95% CI]^	Wartość p^	NNH/NNH [95% CI]
Retencja	Kamien 2008 [264]	3/58 (5)	5/76 (7)	100,0	0,79 [0,20; 3,16]	>0,05	-

^ wartości podane w publikacji [240].

Wyniki badania nie wykazały **istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy** między odsetkiem uczestników, którzy przegrali leczenie buprenorfiną w wysokiej dawce (≥ 16 mg/dobę) w porównaniu do uczestników otrzymujących metadon w wysokiej dawce (>85 mg/dobę) [240].

Stosowanie opioidów (oceniane w oparciu o wyniki testów moczu na obecność morfiny)

Dostosowane do potrzeb uczestników dawkowanie buprenorfiny vs metadonu

W analizie uwzględniono 8 badań, w których brało udział 1027 uczestników [240].

Tabela 222. Liczba uczestników stosujących opioidy, potwierdzone pozytywnymi wynikami testów toksykologicznych moczu na obecność morfiny, w grupie badanej leczonej buprenorfiną w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników w leczeniu substytucyjnym uzależnienie od opioidów [240].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana Buprenorfina [średnia \pm SD (N)]	Grupa kontrolna Metadon [średnia \pm SD (N)]	Waga [%]^	SMD [95% CI]^	Wartość p^
Stosowanie opioidów	Fisher 1999 [261]	19,55 \pm 8,33 (29)	18,29 \pm 8,39 (31)	5,8	0,15 [-0,36; 0,66]	>0,05
	Johnson 2000 [263]	25,49 \pm 15,02 (55)	24,85 \pm 13,81 (55)	10,8	0,04 [-0,33; 0,42]	>0,05
	Kristensen 2005 [276]	15,4 \pm 31,3 (25)	12,7 \pm 17,9 (25)	4,9	0,10 [-0,45; 0,66]	>0,05
	Mattick 2003 [269]	2,47 \pm 2,24 (192)	2,86 \pm 2,28 (202)	38,4	-0,17 [-0,37; 0,03]	>0,05
	Petitjean 2001 [272]	2,81 \pm 1,75 (27)	3,41 \pm 1,63 (31)	5,6	-0,35 [-0,87; 0,17]	>0,05
	Soyka 2008 [277]	16,20 \pm 7,02 (64)	16,93 \pm 7,34 (76)	13,6	-0,10 [-0,43; 0,23]	>0,05
	Strain 1994a [273]	17,45 \pm 15,84 (84)	18,66 \pm 17,43 (80)	16,0	-0,07 [-0,38; 0,23]	>0,05
	Strain 1994b [274]	14,71 \pm 13,38 (24)	19,44 \pm 18,56 (27)	4,9	-0,29 [-0,84; 0,27]	>0,05
	Ogółem ¹	(500)	(527)	100,0	-0,11 [-0,23; 0,02]	>0,05

^ wartości podane w publikacji [240]. ¹ heterogenność: Tau²=0,0, Chi²=3,87, df=7, p=0,79, I²=0,0%, test na ogólny efekt Z=1,70, p=0,089.

Wyniki meta-analizy 8 badań **nie wykazały istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy** w zakresie stosowania opioidów przez uczestników leczonych buprenorfiną w dawce dostosowanej do ich potrzeb w porównaniu do uczestników otrzymujących metadon w dawce dostosowanej do ich potrzeb. Analiza nie wykazała istotnej statystycznie ($p=0,79$) heterogenności wyników uwzględnionych badań [240].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Buprenorfina w niskiej dawce (2-6 mg/dobę) vs metadon w niskiej dawce (<4 mg/dobę)

W analizie uwzględniono 1 badanie, w którym brało udział 59 uczestników [240].

Tabela 223. Liczba uczestników stosujących opioidy, potwierdzone pozytywnymi wynikami testów toksykologicznych moczu na obecność morfiny, w grupie badanej leczonej buprenorfiną w niskiej dawce (2-6 mg/dobę) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w niskiej dawce (20-35 mg/dobę) w leczeniu substytucyjnym uzależnienie od opioidów [240].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana Buprenorfina [średnia±SD (N)]	Grupa kontrolna Metadon [średnia±SD (N)]	Waga [%]^	SMD [95% CI]^	Wartość p^
Stosowanie opioidów	Schottenfeld 1997 [275]	29,00±13,00 (29)	34,00±15,00 (30)	100,0	-0,35 [-0,87; 0,16]	>0,05

^ wartości podane w publikacji [240].

Wyniki badania **nie wykazały istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy** w zakresie stosowania opioidów przez uczestników leczonych buprenorfiną w niskiej dawce (2-6 mg/dobę) w porównaniu do uczestników otrzymujących metadon w niskiej dawce (<40 mg/dobę) [240].

Buprenorfina w niskiej dawce (2-6 mg/dobę) vs metadon w umiarkowanej dawce (50-80 mg/dobę)

W analizie uwzględniono 1 badanie, w którym brało udział 57 uczestników [239].

Tabela 224. Liczba uczestników stosujących opioidy, potwierdzone pozytywnymi wynikami testów toksykologicznych moczu na obecność morfiny, w grupie badanej leczonej buprenorfiną w niskiej dawce (2-6 mg/dobę) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w umiarkowanej dawce (50-80 mg/dobę) w leczeniu substytucyjnym uzależnienie od opioidów [239].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana Buprenorfina [średnia±SD (N)]	Grupa kontrolna Metadon [średnia±SD (N)]	Waga [%]^	SMD [95% CI]^	Wartość p^
Stosowanie opioidów	Schottenfeld 1997 [275]	29,00±13,00 (29)	19,00±9,00 (28)	100,0	0,88 [0,33; 1,42]	<0,05

^ wartości podane w publikacji [202], test na ogólny efekt $Z=3,16$, $p=0,0016$.

Wyniki badania **wykazały istotną statystycznie ($p < 0,05$) różnicę** w zakresie stosowania opioidów przez uczestników leczonych buprenorfiną w niskiej dawce (2-6 mg/dobę) w porównaniu do uczestników otrzymujących metadon w umiarkowanej dawce (50-80 mg/dobę) na korzyść metadonu [239].

Buprenorfina w umiarkowanej dawce (7-15 mg/dobę) vs metadon w niskiej dawce (20-35 mg/dobę)

W analizie uwzględniono 3 badania, w których brało udział 317 uczestników [239].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 225. Liczba uczestników stosujących opioidy, potwierdzone pozytywnymi wynikami testów toksykologicznych moczu na obecność morfiny, w grupie badanej leczonej buprenorfiną w umiarkowanej dawce (7-15 mg/dobę) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w niskiej dawce (20-35 mg/dobę) w leczeniu substytucyjnym uzależnienie od opioidów [239].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana Buprenorfina [średnia±SD (N)]	Grupa kontrolna Metadon [średnia±SD (N)]	Waga [%]^	SMD [95% CI]^	Wartość p^
Stosowanie opioidów	Johnson 1992 [262]	13,09±12,6 (53)	16,64±14,7 (55)	34,4	-0,26 [-0,64; 0,12]	>0,05
	Ling 1996 [266]	32,08±17,05 (75)	32,07±17,48 (75)	48,2	0,00 [-0,32; 0,32]	>0,05
	Schottenfeld 1997 [275]	23,00±12,00 (29)	34,00±15,00 (30)	17,5	-0,80 [-1,33; -0,27]	<0,05
	Ogółem ¹	(157)	(160)	100,0	-0,23 [-0,45; -0,01]	<0,05

^ wartości podane w publikacji [239],¹ heterogenność: $\text{Chi}^2=6,39$, $\text{df}=2$, $p=0,04$, $I^2=69\%$, test na ogólny efekt $Z=2,01$, $p=0,045$.

Wyniki meta-analizy 3 badań wskazują, że uczestnicy leczenia buprenorfiną w umiarkowanej dawce (7-15 mg/dobę) istotnie statystycznie ($p<0,05$) rzadziej stosowali opioidy w porównaniu do uczestników otrzymujących metadon w niskiej dawce (20-35 mg/dobę). Analiza wykazała istotną statystycznie ($p=0,04$) heterogenność danych [239].

Buprenorfina w umiarkowanej dawce (7-15 mg/dobę) vs metadon w umiarkowanej dawce (40-85 mg/dobę)

W analizie uwzględniono 4 badania, w których brało udział 476 uczestników [240].

Tabela 226. Liczba uczestników stosujących opioidy, potwierdzone pozytywnymi wynikami testów toksykologicznych moczu na obecność morfiny, w grupie badanej leczonej buprenorfiną w umiarkowanej dawce (7-15 mg/dobę) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w umiarkowanej dawce (40-85 mg/dobę) w leczeniu substytucyjnym uzależnienie od opioidów [240].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana Buprenorfina [średnia±SD (N)]	Grupa kontrolna Metadon [średnia±SD (N)]	Waga [%]^	SMD [95% CI]^	Wartość p^
Stosowanie opioidów	Johnson 1992 [262]	13,09±12,6 (53)	15,72±14,46 (54)	25,1	-0,19 [-0,57; 0,19]	>0,05
	Ling 1996 [266]	32,08±17,05 (75)	21,92±17,76 (75)	27,4	0,58 [0,25; 0,91]	>0,05
	Schottenfeld 1997 [275]	23,00±12,00 (29)	19,00±9,00 (28)	19,3	0,37 [-0,15; 0,90]	>0,05
	Schottenfeld 2005 [279]	28,2±18,2 (82)	23,9±18,9 (80)	28,2	0,23 [-0,08; 0,54]	>0,05
	Ogółem ¹	(239)	(237)	100,0	0,25 [-0,08; 0,58]	<0,05

^ wartości podane w publikacji [240],¹ heterogenność: $\text{Tau}^2=0,08$, $\text{Chi}^2=9,35$, $\text{df}=3$, $p=0,02$, $I^2=68\%$, test na ogólny efekt $Z=1,47$, $p=0,14$.

Wyniki meta-analizy 4 badań wskazują, że uczestnicy leczenia buprenorfiną w umiarkowanej dawce (7-15 mg/dobę) istotnie statystycznie ($p<0,05$) częściej stosowali opioidy w porównaniu do uczestników otrzymujących metadon w umiarkowanej dawce (40-85 mg/dobę). Analiza wykazała istotną statystycznie ($p=0,02$) heterogenność danych [240].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Stosowanie opioidów (oceniane w oparciu o informacje uzyskane od uczestników badań)

Dostosowane do potrzeb uczestników dawkowanie buprenorfiny vs metadonu

W analizie uwzględniono 4 badania, w których brało udział 501 uczestników [240].

Tabela 227. Liczba uczestników stosujących heroinę, potwierdzone przez uczestników, w grupie badanej leczonej buprenorfiną w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników w leczeniu substytucyjnym uzależnienie od opioidów [240].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana Buprenorfina [średnia±SD (N)]	Grupa kontrolna Metadon [średnia±SD (N)]	Waga [%]^	SMD [95% CI]^	Wartość p^
Stosowanie heroiny	Johnson 2000 [263]	4,00±7,42 (55)	4,00±7,42 (55)	22,2	0,00 [-0,37; 0,37]	>0,05
	Lintzeris 2004 [267]	0,43±0,7 (54)	0,6±1,09 (40)	18,5	-0,19 [-0,60; 0,22]	>0,05
	Magura 2009 [268]	13,7±14,3 (43)	14,4±13,4 (38)	16,3	-0,05 [-0,49; 0,39]	>0,05
	Mattick 2003 [269]	0,3±0,6 (96)	0,4±0,7 (120)	43,0	-0,15 [-0,42; 0,12]	>0,05
	Ogółem ¹	(248)	(253)	100,0	-0,11 [-0,28; 0,07]	>0,05

^ wartości podane w publikacji [240]. ¹ heterogenność: Tau²=0,0, Chi²=0,64, df=3, p=0,89, I²=0,0%, test na ogólny efekt Z=1,21, p=0,23.

Wyniki meta-analizy 4 badań wskazują, że uczestnicy leczeni buprenorfiną w dawce dostosowanej do ich potrzeb **porównywalnie (p>0,05) często** stosowali heroinę w porównaniu do uczestników otrzymujących metadon w dawce dostosowanej do ich potrzeb. Analiza nie wykazała istotnej statystycznie (p=0,89) heterogenności danych [240].

Buprenorfina w niskiej dawce (2-6 mg/dobę) vs metadon w niskiej dawce (<40 mg/dobę)

W analizie uwzględniono 1 badanie, w którym brało udział 37 uczestników [240].

Tabela 228. Liczba uczestników stosujących heroinę, potwierdzone przez uczestników, w grupie badanej leczonej buprenorfiną w niskiej dawce (2-6 mg/dobę) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w niskiej dawce (20-35 mg/dobę) w leczeniu substytucyjnym uzależnienie od opioidów [240].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana Buprenorfina [średnia±SD (N)]	Grupa kontrolna Metadon [średnia±SD (N)]	Waga [%]^	SMD [95% CI]^	Wartość p^
Stosowanie heroiny	Kosten 1993 [265]	8,1±4,5 (14)	6,8±4,3 (23)	100,0	0,29 [-0,38; 0,96]	>0,05

^ wartości podane w publikacji [240].

Wyniki badania **nie wykazały istotnej statystycznie (p>0,05) różnicy** w zakresie stosowania heroiny przez uczestników leczonych buprenorfiną w niskiej dawce (2-6 mg/dobę) w porównaniu do uczestników otrzymujących metadon w niskiej dawce (<40 mg/dobę) [240].

Buprenorfina w niskiej dawce (2-6 mg/dobę) vs metadon w umiarkowanej dawce (50-80 mg/dobę)

W analizie uwzględniono 1 badanie, w którym brało udział 46 uczestników [239].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 229. Liczba uczestników stosujących heroinę, potwierdzone przez uczestników, w grupie badanej leczonej buprenorfiną w niskiej dawce (2-6 mg/dobę) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w umiarkowanej dawce (50-80 mg/dobę) w leczeniu substytucyjnym uzależnienie od opioidów [239].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana Buprenorfina [średnia±SD (N)]	Grupa kontrolna Metadon [średnia±SD (N)]	Waga [%]^	SMD [95% CI]^	Wartość p^
Stosowanie heroiny	Kosten 1993 [265]	8,89±4,70 (25)	8,40±4,58 (21)	100,0	0,10 [-0,48; 0,68]	>0,05

^ wartości podane w publikacji [239], test na ogólny efekt $Z=0,35$, $p=0,73$.

Wyniki badania **nie wykazały istotnej statystycznie ($p>0,05$) różnicy** w zakresie stosowania heroiny przez uczestników leczonych buprenorfiną w niskiej dawce (2-6 mg/dobę) w porównaniu do uczestników otrzymujących metadon w umiarkowanej dawce (50-80 mg/dobę) [239].

Buprenorfina w umiarkowanej dawce (7-15 mg/dobę) vs metadon w umiarkowanej dawce (40-85 mg/dobę)

W analizie uwzględniono 2 badania, w których brało udział 174 uczestników [240].

Tabela 230. Liczba uczestników stosujących heroinę, potwierdzone przez uczestników, w grupie badanej leczonej buprenorfiną w umiarkowanej dawce (7-15 mg/dobę) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w umiarkowanej dawce (40-85 mg/dobę) w leczeniu substytucyjnym uzależnienie od opioidów [240].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana Buprenorfina [średnia±SD (N)]	Grupa kontrolna Metadon [średnia±SD (N)]	Waga [%]^	SMD [95% CI]^	Wartość p^
Stosowanie heroiny	Kamien 2008 [264]	5,8±2,4 (82)	9,0±2,5 (52)	53,0	-1,30 [-1,69; -0,92]	<0,05
	Pani 2000 [278]	0,3±0,6 (18)	0,5±0,8 (22)	47,0	-0,27 [-0,90; 0,35]	>0,05
	Ogółem ¹	(100)	(74)	100,0	-0,82 [-1,83; 0,19]	>0,05

^ wartości podane w publikacji [240], ¹ heterogenność: $Tau^2=0,46$, $Chi^2=7,60$, $df=1$ $p=0,01$, $I^2=87\%$, test na ogólny efekt $Z=1,59$, $p=0,11$.

Wyniki meta-analizy 2 badań **nie wykazały istotnej statystycznie ($p>0,05$) różnicy** w zakresie stosowania heroiny przez uczestników leczonych buprenorfiną w umiarkowanej dawce (7-15 mg/dobę) w porównaniu do uczestników otrzymujących metadon w umiarkowanej dawce (40-85 mg/dobę) [240]. Analiza wykazała istotną statystycznie ($p=0,01$) heterogenność danych [240].

Buprenorfina w wysokiej dawce (≥ 16 mg/dobę) vs metadon w wysokiej dawce (>85 mg/dobę)

W analizie uwzględniono 1 badanie, w którym brało udział 134 uczestników [240].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 231. Liczba i odsetek uczestników stosujących heroinę, potwierdzone przez uczestników, w grupie badanej leczonej buprenorfiną w wysokiej dawce (≥ 16 mg/dobę) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w wysokiej dawce (>85 mg/dobę) w leczeniu substytucyjnym uzależnienie od opioidów [240].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana Buprenorfina [średnia \pm SD (N)]	Grupa kontrolna Metadon [średnia \pm SD (N)]	Waga [%]^	SMD [95% CI]^	Wartość p^
Stosowanie heroiny	Kamien 2008 [264]	3,1 \pm 1,7 (58)	4,3 \pm 1,6 (76)	100,0	-0,73 [-1,08; -0,37]	<0,05

^ wartości podane w publikacji [240].

Wyniki badanie wykazały, że **uczestnicy leczeni buprenorfiną w wysokiej dawce (≥ 16 mg/dobę) istotnie statystycznie ($p<0,05$) rzadziej stosowali heroinę w porównaniu do uczestników otrzymujących metadon w wysokiej dawce (>85 mg/dobę) [240].**

Stosowanie kokainy

Dostosowane do potrzeb uczestników dawkowanie buprenorfiny vs metadonu

W analizie uwzględniono 6 badań, w których brało udział 919 uczestników [240].

Tabela 232. Liczba uczestników stosujących kokainę, potwierdzone pozytywnymi wynikami testów toksykologicznych moczu, w grupie badanej leczonej buprenorfiną w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników w leczeniu substytucyjnym uzależnienie od opioidów [240].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana Buprenorfina [średnia \pm SD (N)]	Grupa kontrolna Metadon [średnia \pm SD (N)]	Waga [%]^	SMD [95% CI]^	Wartość p^
Stosowanie kokainy	Fisher 1999 [261]	11,45 \pm 9,03 (29)	8,45 \pm 9,19 (31)	8,0	0,32 [-0,18; 0,83]	>0,05
	Johnson 2000 [263]	25,00 \pm 17,47 (55)	18,91 \pm 12,79 (55)	13,6	0,40 [0,02; 0,77]	<0,05
	Mattick 2003 [269]	0,21 \pm 0,79 (192)	0,23 \pm 0,85 (202)	35,8	-0,02 [-0,22; 0,17]	>0,05
	Soyka 2008 [277]	13,80 \pm 8,03 (64)	14,38 \pm 8,23 (76)	16,8	-0,07 [-0,40; 0,26]	>0,05
	Strain 1994a [273]	24,73 \pm 21,51 (84)	20,44 \pm 21,49 (80)	19,1	0,20 [-0,11; 0,51]	>0,05
	Strain 1994b [274]	22,37 \pm 22,17 (24)	22,59 \pm 22,69 (27)	7,0	-0,01 [-0,56; 0,54]	>0,05
	Ogółem ¹	(448)	(471)	100,0	0,10 [-0,05; 0,25]	>0,05

^ wartości podane w publikacji [240]. ¹ heterogenność: Tau²=0,01, Chi²=6,10, df=5, p=0,30, I²=18%, test na ogólny efekt Z=1,25, p=0,21.

Wyniki meta-analizy 6 badań wskazują, że uczestnicy leczeni buprenorfiną w dawce dostosowanej do ich potrzeb **porównywalnie ($p>0,05$) często** stosowali kokainę w porównaniu do uczestników otrzymujących metadon w dawce dostosowanej do ich potrzeb. Analiza nie wykazała istotnej statystycznie ($p=0,30$) heterogenności danych [240].

Buprenorfina w niskiej dawce (2-6 mg/dobę) vs metadon w niskiej dawce (<40 mg/dobę)

W analizie uwzględniono 1 badanie, w którym brało udział 59 uczestników [240].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 233. Liczba uczestników stosujących kokainę, potwierdzone pozytywnymi wynikami testów toksykologicznych moczu, w grupie badanej leczonej buprenorfiną w niskiej dawce (2-6 mg/dobę) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w niskiej dawce (<40 mg/dobę) w leczeniu substytucyjnym uzależnienie od opioidów [240].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana Buprenorfina [średnia±SD (N)]	Grupa kontrolna Metadon [średnia±SD (N)]	Waga [%]^	SMD [95% CI]^	Wartość p^
Stosowanie kokainy	Schottenfeld 1997 [275]	24,00±12,00 (29)	23,00±12,00 (30)	100,0	0,08 [-0,43; 0,59]	>0,05

^ wartości podane w publikacji [240].

Wyniki badania **nie wykazały istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy** w zakresie stosowania kokainy przez uczestników leczonych buprenorfiną w niskiej dawce (2-6 mg/dobę) w porównaniu do uczestników otrzymujących metadon w niskiej dawce (<40 mg/dobę) [240].

Buprenorfina w niskiej dawce (2-6 mg/dobę) vs metadon w umiarkowanej dawce (50-80 mg/dobę)

W analizie uwzględniono 1 badanie, w którym brało udział 57 uczestników [239].

Tabela 234. Liczba uczestników stosujących kokainę, potwierdzone pozytywnymi wynikami testów toksykologicznych moczu, w grupie badanej leczonej buprenorfiną w niskiej dawce (2-6 mg/dobę) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w umiarkowanej dawce (50-80 mg/dobę) w leczeniu substytucyjnym uzależnienie od opioidów [239].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana Buprenorfina [średnia±SD (N)]	Grupa kontrolna Metadon [średnia±SD (N)]	Waga [%]^	SMD [95% CI]^	Wartość p^
Stosowanie kokainy	Schottenfeld 1997 [275]	24,00±12,00 (29)	25,00±13,00 (28)	100,0	-0,08 [-0,60; 0,44]	>0,05

^ wartości podane w publikacji [239], test na ogólny efekt $Z=0,30$, $p=0,77$.

Wyniki badania **nie wykazały istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy** w zakresie stosowania kokainy przez uczestników leczonych buprenorfiną w niskiej dawce (2-6 mg/dobę) w porównaniu do uczestników otrzymujących metadon w umiarkowanej dawce (50-80 mg/dobę) [239].

Buprenorfina w umiarkowanej dawce (7-15 mg/dobę) vs metadon w niskiej dawce (20-35 mg/dobę)

W analizie uwzględniono 1 badanie, w którym brało udział 59 uczestników [239].

Tabela 235. Liczba uczestników stosujących kokainę, potwierdzone pozytywnymi wynikami testów toksykologicznych moczu, w grupie badanej leczonej buprenorfiną w umiarkowanej dawce (7-15 mg/dobę) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w niskiej dawce (20-35 mg/dobę) w leczeniu substytucyjnym uzależnienie od opioidów [239].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana Buprenorfina [średnia±SD (N)]	Grupa kontrolna Metadon [średnia±SD (N)]	Waga [%]^	SMD [95% CI]^	Wartość p^
Stosowanie kokainy	Schottenfeld 1997 [275]	28,00±14,00 (29)	23,00±12,00 (30)	100,0	0,38 [-0,14; 0,89]	>0,05

^ wartości podane w publikacji [239], test na ogólny efekt $Z=1,44$, $p=0,15$.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Wyniki badania **nie wykazały istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy** w zakresie stosowania kokainy przez uczestników leczonych buprenorfiną w umiarkowanej dawce (7-15 mg/dobę) w porównaniu do uczestników otrzymujących metadon w niskiej dawce (20-35 mg/dobę) [239].

Buprenorfina w umiarkowanej dawce (7-15 mg/dobę) vs metadon w umiarkowanej dawce (40-85 mg/dobę)

W analizie uwzględniono 2 badania, w których brało udział 219 uczestników [240].

Tabela 236. Liczba uczestników stosujących kokainę, potwierdzone pozytywnymi wynikami testów toksykologicznych moczu, w grupie badanej leczonej buprenorfiną w umiarkowanej dawce (7-15 mg/dobę) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w umiarkowanej dawce (40-85 mg/dobę) w leczeniu substytucyjnym uzależnienie od opioidów [240].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana Buprenorfina [średnia±SD (N)]	Grupa kontrolna Metadon [średnia±SD (N)]	Waga [%]^	SMD [95% CI]^	Wartość p^
Stosowanie kokainy	Schottenfeld 1997 [275]	28,00±14,00 (29)	25,00±13,00 (28)	26,0	0,22 [-0,30; 0,74]	>0,05
	Schottenfeld 2005 [279]	31,7±21,3 (82)	27,4±20,4 (80)	74,0	0,21 [-0,10; 0,51]	>0,05
	Ogółem ¹	(111)	(108)	100,0	0,21 [-0,06; 0,47]	>0,05

^ wartości podane w publikacji [240], ¹ heterogenność: Tau²=0,0, Chi²=0,00, df=1, p=0,96, I²=0%, test na ogólny efekt Z=1,54, p=0,12.

Wyniki meta-analizy 2 badań **nie wykazały istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy** w zakresie stosowania kokainy przez uczestników leczonych buprenorfiną w umiarkowanej dawce (7-15 mg/dobę) w porównaniu do uczestników otrzymujących metadon w umiarkowanej dawce (40-85 mg/dobę) [240]. Analiza nie wykazała istotnej statystycznie ($p=0,96$) heterogenności danych [240].

Stosowanie benzodiazepin

Dostosowane do potrzeb uczestników dawkowanie buprenorfiny vs metadonu

W analizie uwzględniono 6 badania, w których brało udział 859 uczestników [240].

Tabela 237. Liczba uczestników stosujących benzodiazepiny, potwierdzone pozytywnymi wynikami testów toksykologicznych moczu, w grupie badanej leczonej buprenorfiną w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników w leczeniu substytucyjnym uzależnienie od opioidów [240].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana Buprenorfina [średnia±SD (N)]	Grupa kontrolna Metadon [średnia±SD (N)]	Waga [%]^	SMD [95% CI]^	Wartość p^
Stosowanie benzodiazepin	Fisher 1999 [261]	10,55±9,03 (29)	6,97±8,98 (31)	9,4	0,39 [-0,12; 0,90]	>0,05
	Kristensen 2005 [276]	34,4±32,2 (25)	30,2±25,7 (25)	8,1	0,14 [-0,41; 0,70]	>0,05
	Mattick 2003 [269]	1,38±1,95 (192)	1,19±1,85 (202)	34,9	0,10 [-0,10; 0,30]	>0,05
	Soyka 2008 [277]	15,06±7,55 (64)	17,14±7,88 (76)	18,5	-0,27 [-0,60; 0,07]	>0,05

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana Buprenorfina [średnia±SD (N)]	Grupa kontrolna Metadon [średnia±SD (N)]	Waga [%]^	SMD [95% CI]^	Wartość p^
	Strain 1994a [273]	5,13±9,30 (84)	5,49±9,82 (80)	20,9	-0,04 [-0,34; 0,27]	>0,05
	Strain 1994b [274]	5,25±9,9 (24)	2,70±6,21 (27)	8,2	0,31 [-0,25; 0,86]	>0,05
	Ogółem ¹	(418)	(441)	100,0	0,05 [-0,12; 0,22]	>0,05

^ wartości podane w publikacji [240]. ¹ heterogenność: Tau²=0,01, Chi²=6,69, df=5, p=0,24, I²=25%, test na ogólny efekt Z=0,59, p=0,55.

Wyniki meta-analizy 6 badań wskazują, że uczestnicy leczeni buprenorfiną w dawce dostosowanej do ich potrzeb **porównywalnie (p>0,05) często** stosowali benzodiazepiny w porównaniu do uczestników otrzymujących metadon w dawce dostosowanej do ich potrzeb. Analiza nie wykazała istotnej statystycznie (p=0,24) heterogenności danych [240].

Działalność przestępcza

Dostosowane do potrzeb uczestników dawkowanie buprenorfiny vs metadonu

W analizie uwzględniono 2 badania, w których brało udział 328 uczestników [240].

Tabela 238. Liczba uczestników zgłaszających udział w działalności przestępczej w grupie badanej leczonej buprenorfiną w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników w leczeniu substytucyjnym uzależnienie od opioidów [240].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana Buprenorfina [średnia±SD (N)]	Grupa kontrolna Metadon [średnia±SD (N)]	Waga [%]^	SMD [95% CI]^	Wartość p^
Działalność przestępcza	Magura 2009 [268]	0,69±0,95 (60)	0,71±0,77 (56)	35,6	-0,02 [-0,39; 0,34]	>0,05
	Mattick 2003 [269]	0,46±1,06 (95)	0,62±1,27 (117)	64,4	-0,14 [-0,41; 0,14]	>0,05
	Ogółem ¹	(155)	(173)	100,0	-0,10 [-0,31; 0,12]	>0,05

^ wartości podane w publikacji [240], ¹ heterogenność: Chi²=0,23, df=1, p=0,63, I²=0%, test na ogólny efekt Z=0,86, p=0,39.

Wyniki meta-analizy 2 badań **nie wykazały istotnej statystycznie (p>0,05) różnicy** w zakresie częstości zgłaszanej działalności przestępczej przez uczestników leczonych buprenorfiną w dawce dostosowanej do ich potrzeb w porównaniu do uczestników otrzymujących metadon w dawce dostosowanej do ich potrzeb [240]. Analiza nie wykazała istotnej statystycznie (p=0,63) heterogenności danych [240].

Liczba dni bez stosowania heroiny i ocena jakości życia

W publikacji [242], będącej dodatkową analizą badania RCT Lintzeris et al. 2004 zawartego w przeglądzie systematycznym [239], oceniano liczbę dni, w czasie których uczestnicy nie stosowali heroiny, na podstawie informacji pochodzących od samych uczestników badania oraz od oszacowaną dla populacji ITT. Oszacowano również jakość życia uczestników badania.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 239. Liczba dni, w czasie których uczestnicy badania nie stosowali heroiny oraz ocena jakości życia w grupie badanej leczonej buprenorfiną w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników w leczeniu substytucyjnym uzależnienie od opioidów [242].

Analizowany parametr kliniczny		Populacja	Grupa badana Buprenorfina [średnia [95% CI] (N)]	Grupa kontrolna Metadon [średnia [95% CI] (N)]	MD [95% CI]*	Wartość p
Faza wstępna - okres bez stosowania narkotyków [dni]		ITT	9,9 [7,4; 12,4] (73)	11,4 [8,5; 14,4] (66)	-1,5	>0,05*
Oszacowany okres bez stosowania heroiny [dni]	Ostatnie 28 dni w ciągu 3 miesięcy		18,2 [15,6; 20,9] (73)	17,9 [15,2; 20,6] (66)	0,3	>0,05*
	Ostatnie 28 dni w ciągu 6 miesięcy		18,9 [16,5; 21,3] (73)	18,3 [15,5; 21,0] (66)	0,6	>0,05*
	Ostatnie 28 dni w ciągu 12 miesięcy		16,9 [14,2; 19,6] (73)	18,2 [15,5; 20,9] (66)	-1,4	>0,05*
	W ciągu 1 roku trwania badania		222,4 [194,3; 250,5] (73)	225,0 [91,3; 266,1] (66)	-2,6	>0,05^
Okres bez stosowania heroiny zgłoszony przez uczestników [dni]	Ostatnie 28 dni w ciągu 3 miesięcy	PP	23,4 [21,3; 25,5] (55)	20,8 [18,2; 23,5] (51)	2,6	>0,05*
	Ostatnie 28 dni w ciągu 6 miesięcy		22,3 [20,3; 24,4] (56)	20,0 [16,8; 23,2] (44)	2,3	>0,05*
	Ostatnie 28 dni w ciągu 12 miesięcy		23,6 [21,1; 26,0] (39)	21,6 [18,5; 24,7] (33)	2,0	>0,05*
Oszacowana jakość życia	Faza wstępna	ITT	0,59 [0,53; 0,65] (73)	0,60 [0,54; 0,67] (66)	-0,01	>0,05*
	Ostatnie 28 dni w ciągu 3 miesięcy		0,63 [0,57; 0,69] (73)	0,61 [0,55; 0,67] (66)	0,02	>0,05*
	Ostatnie 28 dni w ciągu 6 miesięcy		0,61 [0,55; 0,68] (73)	0,62 [0,55; 0,69] (66)	-0,01	>0,05*
	Ostatnie 28 dni w ciągu 12 miesięcy		0,63 [0,56; 0,69] (73)	0,58 [0,51; 0,64] (66)	0,05	>0,05*
	W ciągu 1 roku trwania badania		0,62 [0,56; 0,68] (73)	0,59 [0,54; 0,65] (66)	0,03	>0,05^

* wartości obliczone przez autorów analizy (brak możliwości obliczenia przez autorów analizy 95% CI dla parametru MD i wartości p, jednak zachodzące na siebie wartości przedziałów ufności w porównywanych grupach wskazują na brak istotnych statystycznie różnic między nimi). ^ wartości podane w publikacji [242].

Przeprowadzona analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) między porównywanymi grupami w zakresie liczby dni, w czasie których uczestnicy badania nie stosowali heroiny (w oparciu o dane pochodzące od uczestników badania, jak i oszacowane dla populacji ITT) oraz w ocenie jakości życia [242].

Zgony

Bezpośrednie porównanie buprenorfiny z metadonem w zakresie zgonów spowodowanych przedawkowaniem leków we Francji w latach 1994-1998 wyniosło: 27 zgonów i 132 900 osobo-lat vs 19 zgonów i 9 360 osobo-lat, co wskazuje na mniejsze ryzyko zgonu z powodu przedawkowania w przypadku buprenorfiny. Zidentyfikowano również publikację, w której przedstawiono dane dotyczące 43 zgonów związanych ze stosowaniem buprenorfiny w Wielkiej Brytanii w latach 1980-2002 [241]. W badaniu Ling 1996 odnotowano 2 zgony niezwiązane z zastosowanym leczeniem [240].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Ryzykowne zachowania związane z zakażeniem wirusem HIV

Nie zidentyfikowano żadnych danych dotyczących buprenorfiny związanych z wpływem na ryzykowne zachowania związane z zakażeniem wirusem HIV [241].

Profil bezpieczeństwa

Brak danych dotyczących ryzyka występowania działań niepożądanych w uwzględnionych przeglądach systematycznych [239], [241]. W aktualizacji przeglądu Mattick et al. 2014 [240] podano jedynie, że w badaniach Johnson 2000, Kamien 2008, Ling 1996, Mattick 2003, Pani 2000, Petitjean 2001, przedstawiono dane dotyczące występowania działań niepożądanych. W badaniach Mattick 2003 i Ling 1996 nie przeprowadzono analizy statystycznej w zakresie profilu bezpieczeństwa, a w badaniach Pani 2000, Petitjean 2001 i Johnson 2000 nie wykazano istotnych statystycznie różnic między porównywanymi grupami, z wyjątkiem sedacji w badaniu Petitjean 2001 (buprenorfina 26% vs meta don 58%) [240].

5.6.2. Analiza kliniczna stosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie (porównanie bezpośrednie, na podstawie wyników nierandomizowanych badań klinicznych; populacja ogólna; I linia leczenia)

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano: 1 badanie będące kontynuacją badań RCT uwzględnionych w przeglądach systematycznych [239]-[240], [241], 3 badania eksperymentalne, 5 badań obserwacyjnych prospektywnych i 12 badań obserwacyjnych retrospektywnych. Do niniejszej analizy włączono badania, w których porównywano bezpośrednio buprenorfinę z metadonem w populacji osób w wieku 15 lat lub starszych uzależnionych od opioidów, którzy poddani zostali leczeniu substytucyjnemu. Poszukiwano następujących punktów końcowych: główne punkty końcowe: kontynuacja leczenia (retencja), stosowanie opioidów lub innych substancji uzależniających (mierzone w oparciu o testy toksykologiczne moczu oraz informacje pochodzące od uczestników badań), działalność przestępcza, zgony, dodatkowe punkty końcowe: stan zdrowia fizyczny i psychiczny, ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Powyższe kryteria oparto na kryteriach włączenia badań do przeglądu systematycznego Mattick 2008 [239] i jego aktualizacji Mattick 2014 [240].

5.6.2.1. Kontynuacja badania RCT

Gibson et al. 2008 [243] - kontynuacja badania RCT (Mattick et al. 2003) zawartego w przeglądzie systematycznym Mattick et al. 2008 [239] i jego aktualizacji Mattick 2014 [240]

Wyniki badania [243] uzyskano po 10 latach obserwacji. W tym czasie odnotowano 30 zgonów (16 w grupie badanej leczonej buprenorfiną i 14 w grupie kontrolnej otrzymującej metadon), wskaźnik śmiertelności oszacowano na 8,84 zgonu na 1 000 osobo-lat obserwacji. Jednak, tylko 3 zgony miały miejsce w czasie leczenia podtrzymującego, wskaźnik śmiertelności oszacowano na 1,99 zgonu na 1 000 osobo-lat obserwacji, w 2 przypadkach brak pewności, czy były one związane z zastosowanym leczeniem, trzeci przypadek oceniono jako związany z zastosowanym leczeniem, w tym przypadku wskaźnik śmiertelności oszacowano na 0,66 zgonu na 1 000 osobo-lat obserwacji. Pozostałe 27 zgony miały miejsce w okresie, gdy osoby te nie były leczone substytucyjnie, wskaźnik śmiertelności oszacowano na 14,29 zgonu na 1 000 osobo-lat obserwacji.

Czynnikami predykcyjnymi ryzyka zgonu były:

- pochodzenie (ryzyko zgonu u Aborygenów i mieszkańców Torres Strait Islander było 5,32 razy większe niż u innych uczestników [95% CI: 1,89; 14,95], $p=0,0073$),
- stosowanie heroiny przed włączeniem do badania (ryzyko zgonu było mniejsze o 12% u uczestników częściej stosujących heroinę [95% CI: 5%; 18%], $p=0,0088$; wyniki analizy *post hoc* wskazywały, że uczestnicy częściej stosujący heroinę dłużej również poddawali się leczeniu podtrzymującemu, stąd mniejsze ryzyko zgonu),
- nasilenie uzależnienia ($p=0,0026$) oraz interakcja nasilenia uzależnienia i stosowania heroiny ($p=0,00072$); większe nasilenie uzależnienia oraz częstsze stosowanie heroiny wiązało się z istotnie statystycznie dłuższym leczeniem podtrzymującym ($p=0,031$), stąd mniejsze ryzyko zgonu;
- liczba epizodów leczenia (większa liczba epizodów leczenia zmniejszała ryzyko zgonu o 0,72 razy [95% CI: 0,56; 0,93], $p=0,0058$),
- zastosowane leczenie i wiek (u starszych uczestników przydzielonych do grupy badanej leczonej buprenorfiną ryzyko zgonu było mniejsze o 11% [95% CI: 2%; 19%], $p=0,017$, w porównaniu do uczestników w młodszym wieku przydzielonych do grupy otrzymującej metadon; co wiązało się z istotnie statystycznie dłuższym leczeniem podtrzymującym u starszych uczestników w grupie badanej leczonej buprenorfiną ($p<0,0001$) [243].

Podsumowując, dłuższy czas leczenia podtrzymującego redukował ryzyko zgonu u osób uzależnionych od opioidów, zarówno gdy zastosowano leczenie buprenorfiną, jak i metadonem [243].

5.6.2.2. Badania eksperymentalne non-RCT

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano 3 badania eksperymentalne: Giacomuzzi et al. 2003 i 2005 [244]-[245], Pinto et al. 2010 [246], Pinto et al. 2008 [247]-[248]. W badaniach stosowano dawki buprenorfiny i metadonu dostosowane do potrzeb uczestników badań.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Wszystkie badania trwały około 6 miesięcy.

Buprenorfina vs metadon w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników badania

W analizie uwzględniono 3 badania, w których brało udział 470 uczestników. W badaniu [244]-[245] średnia dawka buprenorfiny wyniosła 9,93 mg/dobę (SD: 7,24 mg/dobę, zakres: 2-32 mg/dobę), a średnia dawka metadonu wyniosła 24,54 mg/dobę (SD: 19,78, zakres: 5-160 mg/dobę) na zakończenie badania. W badaniu [246] średnia dawka buprenorfiny wyniosła 11,7 mg/dobę (zakres: 4-20 mg/dobę), a średnia dawka metadonu wyniosła 73,3 mg/dobę (zakres: 10-170 mg/dobę). W badaniu [247]-[248] brak danych ile wyniosły średnia dawki buprenorfiny i metadonu.

Retencja

W analizie uwzględniono 3 badania, w których brało udział 470 uczestników [244], [246], [247].

Tabela 240. Liczba i odsetek uczestników kontynuujących leczenie (retencja) w grupie badanej leczonej buprenorfiną w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników w leczeniu substytucyjnym uzależnienie od opioidów [244], [246], [247].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana Buprenorfina [n/N (%)]	Grupa kontrolna Metadon [n/N (%)]	Waga [%]*	OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
Retencja	Giacomuzzi 2003 [244]	30/38 (79,0)	23/29 (79,0)	8,2	0,98 [0,24; 3,75]	>0,05	-
	Pinto 2010 [246]	82/134 (61,2)	191/227 (84,1)	82,2	0,30 [0,18; 0,50]	<0,05	5 [4; 8]
	Pinto 2008 [247]	11/20 (55,0)	15/22 (68,0)	9,6	0,57 [0,13; 2,38]	>0,05	-
	Ogółem ¹	123/192 (64,1)*	229/278 (82,4)*	100	0,38 [0,25; 0,58]	<0,0001	6 [4; 10]

* wartości obliczone przez autorów analizy. ¹ heterogenność: test Cochran Q=3,76, df=2, p=0,15. Ze względu na wymogi analizy ekonomicznej obliczano parametr OR (iloraz szans).

Wyniki meta-analizy 3 badań wskazują, że **istotnie statystycznie (p<0,0001) mniejszy odsetek uczestników kontynuował leczenie i udział w badaniu w grupie badanej leczonej buprenorfiną w dawce dostosowanej do ich potrzeb w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w dawce dostosowanej do ich potrzeb.** Analiza nie wykazała istotnej statystycznie (p=0,15) heterogeniczności wyników uwzględnionych badań. Parametr NNH wyniósł 6 co oznacza, że leczenie buprenorfiną, zamiast metadonem, 1 uczestnika spośród 6 spowoduje, że przerwie on leczenie i zrezygnuje z udziału w badaniu w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy.

Negatywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność opiatów

W analizie uwzględniono 2 badania, w których brało udział 240 uczestników [246], [247].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 241. Liczba i odsetek uczestników kontynuujących leczenie (retencja), których wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność opiatów były negatywne w grupie badanej leczonej buprenorfiną w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników w leczeniu substytucyjnym uzależnienie od opioidów [246], [247].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana Buprenorfina [n/N (%)]	Grupa kontrolna Metadon [n/N (%)]	Waga [%]^	OR [95% CI]^	Wartość p^	NNH/NNT [95% CI]
Negatywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność opiatów	Pinto 2010 [246]	30/57 (53)	92/158 (58)	92,3	0,80 [0,42; 1,54]	>0,05	-
	Pinto 2008 [247]	6/11 (55)	5/15 (34)	7,7	2,40 [0,37; 15,82]	>0,05	-
	Ogółem ¹	36/67 (53,7)*	97/173 (56,1)*	100	0,92 [0,52; 1,62]	0,89	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. ¹ heterogenność: test Cochran Q=1,59, df=1, p=0,21. Ze względu na wymogi analizy ekonomicznej obliczano parametr OR (iloraz szans).

Wyniki meta-analizy 2 badań **nie wykazały istotnej statystycznie (p=0,89) różnicy** między porównywanymi grupami (grupa badana leczona buprenorfiną vs grupa kontrolna otrzymująca metadon) w zakresie odsetka uczestników kontynuujących leczenie i udział w badaniu, których wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność opiatów były negatywne. Analiza nie wykazała istotnej statystycznie (p=0,21) heterogeniczności wyników uwzględnionych badań.

5.6.2.3. Badania obserwacyjne z grupą kontrolną – prospektywne

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano 5 prospektywnych badań obserwacyjnych: Gerra et al. [249], Vigezzi et al. 2006 [250], Maremmanni et al. 2007 [251], badanie o akronimie COBRA [252]-[257], Moratti et al. 2010 [258], w których dawki buprenorfiny i metadonu były dostosowane do potrzeb uczestników badań.

Buprenorfina vs metadon w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników badania

W badaniu [249] średnia dawka buprenorfiny wyniosła 9,2 mg/dobę (SD: 3,4 mg/dobę), a średnia dawka metadonu wyniosła 81,5 mg/dobę (SD: 36,4 mg/dobę), trwało ono 12 tygodni. W badaniu [250] średnia dawka buprenorfiny wyniosła 11 mg/dobę (SD: 6 mg/dobę, zakres: 2-30 mg/dobę), a średnia dawka metadonu wyniosła 54 mg/dobę (SD: 50 mg/dobę, zakres: 4-140 mg/dobę) i trwało ono 2 lata. W badaniu [251] średnia dawka buprenorfiny wyniosła 5,10 mg/dobę (SD: 3,1 mg/dobę, zakres: 1-16 mg/dobę), a średnia dawka metadonu wyniosła 61,68 mg/dobę (SD: 28,8 mg/dobę, zakres: 10-160 mg/dobę) w 12. miesiącu leczenia. W badaniu [252]-[257] brak danych dotyczących średniej dawki stosowanych leków, badanie trwało 6 lat. W badaniu [258] średnia dawka buprenorfiny wyniosła 13 mg/dobę (zakres: 0,5-32 mg/dobę), a średnia dawka metadonu wyniosła 81 mg/dobę (zakres: 5-780 mg/dobę), brak danych jak długo uczestnicy byli leczeni substytucyjnie.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Retencja

W analizie uwzględniono 3 badania, w których brało udział 624 uczestników [249], [250], [251].

Tabela 242. Liczba i odsetek uczestników kontynuujących leczenie (retencja) w grupie badanej leczonej buprenorfiną w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników w leczeniu substytucyjnym uzależnienie od opioidów [249], [250], [251].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana Buprenorfina [n/N (%)]	Grupa kontrolna Metadon [n/N (%)]	Waga [%]*	OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH/NNT [95% CI]
Retencja	Gerra 2004 [249]	45/76 (59,2)	48/78 (61,5)	28,1	0,91 [0,45; 1,82]	>0,05	-
	Vigezzi 2006 [250]	68*/121 (56,0)	78*/136 (57,5)	46,8	0,95 [0,56; 1,61]	>0,05	-
	Maremmani 2007 [251]	83/106 (78,30)	80/107 (74,76)	25,1	1,22 [0,61; 2,42]	>0,05	-
	Ogółem ¹	196/303 (64,7)*	206/321 (64,2)*	100	1,01 [0,72; 1,41]	0,97	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. ¹ heterogenność: test Cochran Q=0,49, df=2, p=0,78. Ze względu na wymogi analizy ekonomicznej obliczono parametr OR (iloraz szans).

Wyniki meta-analizy 3 badań **nie wykazały istotnej statystycznie (p=0,97) różnicy** między porównywanymi grupami (grupa badana leczona buprenorfiną vs grupa kontrolna otrzymująca metadon) w zakresie odsetka uczestników kontynuujących leczenie i udział w badaniu. Analiza nie wykazała istotnej statystycznie (p=0,78) heterogeniczności wyników uwzględnionych badań.

Negatywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów

W analizie uwzględniono 3 badania, w których brało udział 574 uczestników [249], [250], [251].

Tabela 243. Odsetek negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność opiatów w grupie badanej leczonej buprenorfiną w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników w leczeniu substytucyjnym uzależnienie od opioidów [249], [250], [251].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana Buprenorfina [%]	Grupa kontrolna Metadon [%]	OR [95% CI]	Wartość p	NNH/NNT [95% CI]
Negatywne wyniki testów moczu na obecność opioidów	Gerra 2004 [249]	25,6 N=76	32,1 N=78	b.d.**	<0,05 [^]	-
	Vigezzi 2006 [250]	80,0 N=121	63,0 N=136	b.d.**	<0,0001 [^]	-
Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana Buprenorfina [średnia±SD]	Grupa kontrolna Metadon [średnia±SD]	MD [95% CI]*	Wartość p	NNH/NNT [95% CI]
Negatywne wyniki testów moczu na obecność opioidów	Maremmani 2007 [251]	92,98±23,3 N=83	78,30±37,4 N=80	14,68 [5,15; 24,21]	<0,05* <0,01 [^]	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. ** brak możliwości obliczenia parametru OR przez autorów analizy, ze względu na brak dokładnych danych o liczbie zgromadzonych próbek moczu. [^] wartości podane w publikacjach [249], [250], [251]. Ze względu na wymogi analizy ekonomicznej obliczono parametr OR (iloraz szans).

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Porównanie wykazało istotnie statystycznie ($p < 0,05$) **większy odsetek negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność opiatów w grupie badanej leczonej buprenorfiną w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników w badaniu [250], ale istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszy odsetek negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność opiatów w grupie badanej leczonej buprenorfiną w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników w badaniu [249].**

Ponadto, w badaniu [251] stwierdzono **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większy średni odsetek negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność opiatów w grupie badanej leczonej buprenorfiną w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników.**

Negatywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność kokainy

W analizie uwzględniono 2 badania, w których brało udział 420 uczestników [250], [251].

Tabela 244. **Odsetek negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność kokainy w grupie badanej leczonej buprenorfiną w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników w leczeniu substytucyjnym uzależnienie od opioidów [250], [251].**

Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana Buprenorfina [%]	Grupa kontrolna Metadon [%]	OR [95% CI]	Wartość p	NNH/NNT [95% CI]
Negatywne wyniki testów moczu na obecność kokainy	Vigezzi 2006 [250]	75,5 N=121	77,5 N=136	b.d.**	<0,10 [^]	-
Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana Buprenorfina [średnia ± SD]	Grupa kontrolna Metadon [średnia ± SD]	MD [95% CI]*	Wartość p	NNH/NNT [95% CI]
Negatywne wyniki testów moczu na obecność kokainy	Maremmani 2007 [251]	92,36 ± 22,8 N=83	90,01 ± 22,3 N=80	2,35 [-4,58; 9,28]	>0,05* >0,05 [^]	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. ** brak możliwości obliczenia parametru OR przez autorów analizy, ze względu na brak dokładnych danych o liczbie zgromadzonych próbek moczu. [^] wartości podane w publikacjach [250], [251]. Ze względu na wymogi analizy ekonomicznej obliczano parametr OR (iloraz szans).

Porównanie **nie wykazało istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic** między porównywanymi grupami (grupa badana leczona buprenorfiną vs grupa kontrolna otrzymująca metadon) w zakresie odsetka negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność kokainy w grupie badanej leczonej buprenorfiną w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników w badaniu [250].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Porównanie **nie wykazało** również istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między porównywanymi grupami w odniesieniu do średniego odsetka negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność kokainy [251].

Działania niepożądane

W analizie uwzględniono 1 badanie, w którym brało udział 213 uczestników [251].

Tabela 245. Liczba i odsetek uczestników, u których wystąpiły działania niepożądane w grupie badanej leczonej buprenorfiną w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników w leczeniu substytucyjnym uzależnienie od opioidów [251].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana Buprenorfina [n/N (%)]	Grupa kontrolna Metadon [n/N (%)]	OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH/NNT [95% CI]
Działania niepożądane ogółem	Maremmani 2007 [288]	17/106 (16,0)	9/107 (6,5)	2,08 [0,82; 5,56]	>0,05	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. Ze względu na wymogi analizy ekonomicznej obliczano parametr OR (iloraz szans).

W badaniu nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między porównywanymi grupami (grupa badana leczona buprenorfiną vs grupa kontrolna otrzymująca metadon) w zakresie odsetka uczestników, u których wystąpiły działania niepożądane.

Zgony

W analizie uwzględniono 1 badanie, w którym brało udział 2 694 uczestników [252]-[257].

Tabela 246. Liczba i odsetek zgonów odnotowanych w trakcie badania w grupie badanej leczonej buprenorfiną w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników w leczeniu substytucyjnym uzależnienie od opioidów [255], [256].

Analizowany parametr kliniczny			Grupa badana Buprenorfina [n/N (%*)]	Grupa kontrolna Metadon [n/N (%*)]	OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH/NNT [95% CI]
Zgony ogółem	Soyka 2006, 2011	1 rok	7/662 (1,06)	20/2 013 (0,99)	1,06 [0,38; 2,64]	>0,05	-
		6 lat	17/578 (2,94)	114/1 690 (6,75)	0,42 [0,23; 0,71]	>0,05	-
Zgony z powodu przedawkowania	Soyka 2006, 2011	1 rok	3/662 (0,45)	7/2 013 (0,35)	1,30 [0,22; 5,73]	>0,05	-
		6 lat	6/578 (1,04)	32/1 690 (1,89)	0,54 [0,18; 1,33]	>0,05	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. Ze względu na wymogi analizy ekonomicznej obliczano parametr OR (iloraz szans).

W badaniu nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między porównywanymi grupami (grupa badana leczona buprenorfiną vs grupa kontrolna otrzymująca metadon) w zakresie odsetka zgonów odnotowano po upływie 1 roku i 6 lat obserwacji, ogółem oraz z uwzględnieniem jedynie zgonów spowodowanych przedawkowaniem leków.

Dożylnie stosowanie buprenorfiny

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



W analizie uwzględniono 1 badanie, w którym brało udział 307 uczestników [258].

Tabela 247. Liczba i odsetek uczestników przyjmujących dożylnie buprenorfinę w grupie badanej leczonej buprenorfiną w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników w leczeniu substytucyjnym uzależnienie od opioidów [258].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana Buprenorfina [n/N (%)]	Grupa kontrolna Metadon [n/N (%)]	OR [95% CI]*	Wartość p	NNH [95% CI]*
Dożylnie stosowanie buprenorfiny	Moratti 2010	33/93 (35,48)	38/214 (17,75)	2,55 [1,41; 4,57]	<0,05* <0,001^	6 [4; 15]

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ wartości podane w publikacji [258]. Ze względu na wymogi analizy ekonomicznej obliczono parametr OR (iloraz szans).

Porównanie wykazało, że **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większy odsetek uczestników w grupie badanej leczonej buprenorfiną w dawce dostosowanej do ich potrzeb stosował buprenorfinę dożylnie w porównaniu do uczestników z grupy kontrolnej otrzymującej metadon w dawce dostosowanej do ich potrzeb**. Parametr NNH wyniósł 6 co oznacza, że leczenie buprenorfiną, zamiast metadonem, 1 uczestnika spośród 6 spowoduje, że będzie on przyjmował buprenorfinę dożylnie (brak danych dotyczących okresu obserwacji w badaniu).

5.6.2.4. Badania obserwacyjne z grupą kontrolną – retrospektywne

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano 12 retrospektywnych badań obserwacyjnych [259], [260], [261], [262], [263], [264]-[265], [266], [267], [268], [269], [270], [271], [282]. W badaniach Degenhardt et al. 2009 [264]-[265] i Burns et al. 2009 [266] dane pochodziły z okresu 20 lat (1985-2006, przy czym buprenorfinę wprowadzono do leczenia w 2001 roku wyniki z jej uwzględnieniem dotyczyły okresu 2001-2006), w badaniu Pirnay et al. 2004 [259] z okresu 5 lat, w badaniach Gibson et al. 2007 [260], Auriacombe et al. 2001 [262], Bell et al. 2009 [268], Clark et al. 2011 [269] z okresu 4 lat, w badaniu Bell et al. 2006 [267] z okresu 3 lat, w badaniu Soyka et al. 2006 [263] z okresu 2 lat, w badaniach Barnett et al. 2009 [270] i Serpelloni et al. 2013 [271] z okresu 1 roku, a w badaniu Bell et al. 2009 [261] z okresu 9 miesięcy. W badaniach dawki buprenorfiny i metadonu dostosowywano do potrzeb uczestników badań. W badaniu Fingerhood et al. 2014 [282] dawki wynikały z założeń programów substytucyjnych z udziałem buprenorfiny i metadonu i wynosiły około 16 mg/dobę buprenorfiny oraz 80 mg/dobę metadonu.

Retencja

W analizie uwzględniono 1 badanie, w którym brało udział 10 829 uczestników [266].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 248. Liczba i odsetek uczestników kontynuujących leczenie (retencja) w grupie badanej leczonej buprenorfiną w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [266].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana Buprenorfina N=4 493 [n* (%)]	Grupa kontrolna Metadon N=6 336 [n* (%)]	OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*	
Retencja	Burns 2009 (2001-2006)	3 miesiące	1 752 (39)	4 372 (69)	0,29 [0,26; 0,31]	<0,05	4 [4; 4]
		6 miesięcy	1 303 (29)	3 611 (57)	0,31 [0,28; 0,33]	<0,05	4 [4; 4]
	12 miesięcy	944 (21)	2 788 (44)	0,34 [0,31; 0,37]	<0,05	5 [5; 5]	

* wartości obliczone przez autorów analizy. Ze względu na wymogi analizy ekonomicznej obliczano parametr OR (iloraz szans).

Porównanie wykazało, że istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszy odsetek uczestników w grupie badanej leczonej buprenorfiną w dawce dostosowanej do ich potrzeb kontynuował leczenie i udział w badaniu w porównaniu do uczestników z grupy kontrolnej otrzymujących metadon w dawce dostosowanej do ich potrzeb. Parametr NNH wyniósł:

- 4 co oznacza, że leczenie buprenorfiną, zamiast metadonem, 1 uczestnika spośród 4 spowoduje, że będzie on kontynuował leczenie i udział w badaniu w okresie obserwacji wynoszącym 3 lub 6 miesięcy
- 5 co oznacza, że leczenie buprenorfiną, zamiast metadonem, 1 uczestnika spośród 5 spowoduje, że będzie on kontynuował leczenie i udział w badaniu w okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy.

W analizie uwzględniono 4 badania, w których brało udział 22 979 uczestników [261], [267], [270], [271].

Tabela 249. Czas trwania leczenia (retencja) w grupie badanej leczonej buprenorfiną w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników w leczeniu substytucyjnym uzależnienie od opioidów [261], [267], [270], [271].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana Buprenorfina [średnia]	Grupa kontrolna Metadon [średnia]	MD/WMD [95% CI]*	Wartość p
Retencja [dni]	Bell 2006 [267]	58,4±68,0 (SD) N=25	354,1±337,2 (SD) N=20	-295,7 [-430,84; -160,56]	<0,05* <0,01^
	Serpelloni 2013 [271]	240,5±111,7 (SD) N=2 257	248,4±109,4 (SD) N=5 888	-7,9 [-13,24; -2,56]	<0,05* 0,004^^
	Ogółem ¹	(2 282)	(5 908)	WMD= -141,6 [-422,95; 139,72]	0,32*
	Bell 2009 [261]	213 [95% CI: 201; 225] N=3 349	439 [95% CI: 421; 456] N=2 643	-226**	-
	Barnett 2009 [270]	97,3 N=606	65,3 N=8 191	32,0**	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. ** brak możliwości obliczenia parametru MD i wartości p z powodu braku wartości SD/SE. ^ wartości podane w publikacji [267]. ^^ wartości podane w publikacji [271].¹ heterogenność: test Cochran Q=14,09, df=1, p=0,0002.

Wyniki meta-analizy badań [231] i [271] nie wykazały istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy w czasie trwania leczenia (retencji) między porównywanymi grupami, pomimo że w poszczególnych

badaniach [231] i [271] **czas kontynuacji leczenia i udziału w badaniu był istotnie statystycznie ($p < 0,05$) krótszy w grupie badanej leczonej buprenorfiną w dawce dostosowanej do ich potrzeb w porównaniu do uczestników z grupy kontrolnej otrzymujących metadon w dawce dostosowanej do ich potrzeb.** Powyższy wynik może być konsekwencją istotnej statystycznie heterogenności danych ($p = 0,0002$).

Ryzyko przerwania terapii wśród uczestników badania leczonych buprenorfiną było istotnie statystycznie mniejsze ($p < 0,05$) i wyniosło $HR = 0,634$ [95% CI: 0,547; 0,736] względem uczestników leczonych metadonem [270].

Pozytywne wyniki testów toksykologicznych moczu

W analizie uwzględniono 1 badanie, w którym brało udział 8 145 uczestników [271].

Tabela 250. Liczba i odsetek pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów, kokainy, marihuany i amfetaminy w grupie badanej leczonej buprenorfiną w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników w leczeniu substytucyjnym uzależnienie od opioidów [271].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana Buprenorfina N=2 257	Grupa kontrolna Metadon N=5 888	OR [95% CI]*	Wartość p [^]	NNH/NNT [95% CI]
Pozytywne wyniki testów moczku na obecność	opiodów	6 288 (12,6)	32 788 (23,7)	-	<0,001	-
	kokainy	4 161 (9,2)	14 845 (12,7)	-	<0,001	-
	marihuany	5 444 (19,8)	13 506 (22,0)	-	<0,001	-
	amfetaminy	95 (0,6)	250 (0,7)	-	0,061	-

* brak możliwości obliczenia parametru OR przez autorów analizy, ze względu na brak dokładnych danych o liczbie zgromadzonych próbek moczu.
[^] wartości podane w publikacji [271].

W grupie badanej leczonej buprenorfiną w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników odsetek pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów, kokainy lub marihuany był istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszy w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników w badaniu [271].

Porównanie **nie wykazało istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic** między porównywanymi grupami (grupa badana leczona buprenorfiną vs grupa kontrolna otrzymująca metadon) w zakresie odsetka pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność amfetaminy w grupie badanej leczonej buprenorfiną w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników w badaniu [271].

Zgony

W meta-analizie uwzględniono 4 badania, w których brało udział 162 338 uczestników [261], [262],

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



[263], [269].

Tabela 251. Liczba i odsetek zgonów odnotowanych w trakcie badań w grupie badanej leczonej buprenorfiną w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników w leczeniu substytucyjnym uzależnienie od opioidów [261], [262], [263], [269]; [259], [260], [264], [268].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana Buprenorfina [n/N (%)]	Grupa kontrolna Metadon [n/N (%)]	Waga [%]*	OR/RR [95% CI]*	Wartość P*	NNT [95% CI]*
Zgony	Bell 2009 [261]	7/2 716 (0,26*)	60/13 718 (0,44*)	17,1	OR=0,59 [0,23; 1,29]	>0,05	-
	Auriacombe 2001 [262]	27/132 900 (0,02*)	19/9 360 (0,20*)	30,8	OR=0,10 [0,05; 0,19]	<0,05	548 [338; 916]
	Soyka 2006 [263]	1/337 (0,30*)	96/2 950 (3,25*)	17,0	OR=0,09 [0,002; 0,509]	<0,05	34 [27; 65]
	Clark 2011 [269]	31/9 927 (0,31)	54/ 16 458 (0,27)	35,1	OR=0,95 [0,59; 1,51]	>0,05	-
	Ogółem ¹	66/ 145 880 (0,05)*	229/ 42 486 (0,54)*	100%	OR=0,30 [0,08; 1,10]	0,07	-
	Pirnay 2004 [259]	34/^	35/^	-	b.d.	b.d.	-
	Gibson 2007 [260]	1/^ ^	252/^ ^	-	b.d.	b.d.	-
	Degenhardt 2009 [264]	21/4 702 (PY)	67/12 877 (PY)	-	RR=0,86 [0,50; 1,42]^	0,552 [#]	-
	Bell 2009 [268]	64/9 578 (PY)	63/7 581 (PY)	-	RR=0,80 [0,56; 1,16]^	0,11 [#]	-

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ wśród 1 600 zidentyfikowanych przypadków zgonów. ^^ wśród 66 659 zidentyfikowanych przypadków zgonów. PY – ang. *Person-Years* – osobo-lata. # wartości podane w publikacjach [264], [268]. ¹ heterogenność: test Cochran Q=39,73, df=3, p<0,0001. Ze względu na wymogi analizy ekonomicznej obliczano parametr OR (iloraz szans).

Wyniki meta-analizy 4 badań **nie wykazały istotnej statystycznie (p=0,07) różnicy** między porównywanymi grupami (grupa badana leczona buprenorfiną vs grupa kontrolna otrzymująca metadon) w zakresie odsetka zgonów. Jednak, meta-analiza wykazała istotną statystycznie (p<0,0001) heterogeniczność wyników uwzględnionych badań, co mogło wpłynąć na uzyskany wynik.

W badaniach [268], [264] również nie wykazano istotnych statystycznie (p>0,05) różnic między porównywanymi grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zgonu w trakcie leczenia.

Współczynnik umieralności

W analizie uwzględniono 4 badania [261], [268], [264]-[265], [269].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 252. Liczba i odsetek uczestników kontynuujących leczenie (retencja) w grupie badanej leczonej buprenorfiną w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników w leczeniu substytucyjnym uzależnienie od opioidów [260], [261], [268], [264]-[265], [269].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana Buprenorfina N [95% CI]^	Grupa kontrolna Metadon N [95% CI]^	OR/RR [95% CI]^	Wartość p^
Współczynnik umieralności	Gibson 2007 (na 1 000 epizodów leczenia) [260]	0,02 [0,0005; 0,10]	2,7 [2,4; 3,1]	b.d.	b.d.
	Bell 2009 (na 1 000 osób, tylko zgony z przedawkowania) [261]	0,736	3,135	RR=4,25 [1,03; 17,54]	0,025
	Degenhardt 2009 (na 1 000 osobo-lat; pierwsze 2 tygodnie leczenia) [265]	2,5 [0,1; 13,7]	26,3 [13,6; 45,9]	RR=0,09 [0,002; 0,63]	<0,05
	Degenhardt 2009 (na 1 000 osobo-lat, w okresie 2001-2006) [264]	4,5 [2,8; 6,8]	5,2 [4,0; 6,6]	RR=0,86 [0,50; 1,42]	0,552
	Bell 2009 (na 1 000 osobo-lat) [268]	6,68 [5,15; 8,53]	8,31 [6,39; 10,63]	RR=0,80 [0,56; 1,16]	0,11
	Clark 2011 (na 10 000 osób) [269]	23-26	26-27	OR=0,83 [0,55; 1,26]	0,39

^ wartości podane w publikacjach [260], [261], [268], [264]-[265], [269].

W 3 uwzględnionych badaniach **nie wykazano istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy** między porównywanymi grupami (grupa badana leczona buprenorfiną vs grupa kontrolna otrzymująca metadon) w zakresie współczynnika umieralności. Jedynie w badaniach [261] stwierdzono istotną statystycznie ($p = 0,025$) różnicę na korzyść uczestników leczonych buprenorfiną w porównaniu do uczestników otrzymujących metadon.

5.6.2.5. Podsumowanie analizy klinicznej stosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie (porównanie bezpośrednie, na podstawie wyników randomizowanych i nierandomizowanych badań klinicznych; populacja ogólna; I linia leczenia)

W ramach niniejszej analizy uwzględniono również porównanie buprenorfiny z metadonem, ponieważ połączenie buprenorfiny z naloksonem w produkcie leczniczym Suboxone® ma na celu jedynie zniechęcenie do niewłaściwego stosowania i nadużywania buprenorfiny. Nalokson stosowany niezgodnie z zaleceniami np. dożylnie lub donosowo, może prowadzić do wystąpienia objawów abstynencyjnych u osób uzależnionych od heroiny, metadonu lub innych agonistów opioidów. Jednak, sam nalokson podawany w zwykłych dawkach doustnie lub podjęzykowo wykazuje niewielki lub zerowy efekt farmakologiczny z powodu jego prawie całkowitego metabolizmu pierwszego przejścia [194]. Ponadto, nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w efektywności klinicznej

produktu łączonego buprenorfina/nalokson w porównaniu do buprenorfiny [1]-[2]. Porównanie efektywności klinicznej buprenorfiny z metadonem stanowi zatem uzupełnienie porównania produktu łączonego buprenorfina/nalokson z metadonem w zakresie podstawowych punktów końcowych, takich jak: kontynuacja leczenia (retencja), ryzyko zgonu, stosowanie opioidów i innych substancji uzależniających.

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano i włączono do niniejszego opracowania dwa wiarygodne przeglądy systematyczne Mattick et al. 2008 [239] i jego aktualizację Mattick 2014 [240] oraz Connock et al. 2007 [241], w których porównywano efektywność kliniczną buprenorfiny z metadonem w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów na podstawie randomizowanych badań klinicznych w okresie obserwacji wynoszącym 2-52 tygodni. Zidentyfikowano również i włączono do niniejszej analizy 20 badań o niższej wiarygodności (1 badanie będące kontynuacją badania RCT włączonego do meta-analizy, 3 badania eksperymentalne, 5 badań obserwacyjnych prospektywnych i 11 badań obserwacyjnych retrospektywnych), w których porównywano efektywność kliniczną buprenorfiny z metadonem w analizowanym wskazaniu (referencja [242] dotyczy badania RCT zawartego w przeglądzie systematycznym [239]).

Badania RCT

W grupie badanej leczonej buprenorfiną w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w ramach leczenia uzależnienia od opioidów w dawkach dostosowanych do indywidualnych potrzeb uczestników:

- **istotnie statystycznie ($p=0,0024$) większy** odsetek uczestników badań przerywał leczenie buprenorfiną w porównaniu do uczestników otrzymujących metadon (analiza nie wykazała istotnej statystycznie ($p=0,04$) heterogenności wyników uwzględnionych badań; meta-analiza wyników 11 badań [240], meta-analiza wyników 7 badań [241] potwierdziła ten wynik ($p=0,002$), brak heterogenności wyników uwzględnionych badań ($p=0,15$)),
- **brak istotnej statystycznie ($p>0,05$) różnicy** w zakresie stosowania opioidów przez uczestników leczonych buprenorfiną w porównaniu do uczestników otrzymujących metadon (oceniane w oparciu o wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów; analiza nie wykazała istotnej statystycznie ($p=0,79$) heterogenności wyników uwzględnionych badań; meta-analiza wyników 8 badań [240] oraz oceniane w oparciu o informacje uzyskane od uczestników badań; analiza nie wykazała istotnej statystycznie ($p=0,89$) heterogenności danych; meta-analiza wyników 4 badań [240]),
- **brak istotnej statystycznie ($p>0,05$) różnicy** w zakresie stosowania kokainy przez uczestników leczonych buprenorfiną w porównaniu do uczestników otrzymujących metadon (oceniane w oparciu o wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność kokainy; analiza nie

wykazała istotnej statystycznie ($p=0,30$) heterogenności wyników uwzględnionych badań; meta-analiza wyników 6 badań [240]),

- **brak istotnej statystycznie ($p>0,05$) różnicy** w zakresie stosowania benzodiazepin przez uczestników leczonych buprenorfiną w porównaniu do uczestników otrzymujących metadon (oceniane w oparciu o wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność benzodiazepin; analiza nie wykazała istotnej statystycznie ($p=0,24$) heterogenności wyników uwzględnionych badań; meta-analiza wyników 6 badań [240]),
- **brak istotnej statystycznie ($p>0,05$) różnicy** w zakresie częstości zgłaszanej działalności przestępczej przez uczestników leczonych buprenorfiną w porównaniu do uczestników otrzymujących metadon (analiza nie wykazała istotnej statystycznie ($p=0,63$) heterogenności wyników uwzględnionych badań; meta-analiza wyników 2 badań [240]).

W grupie badanej leczonej buprenorfiną w niskiej dawce (2-6 mg/dobe) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w niskiej dawce (<40 mg/dobe) w ramach leczenia uzależnienia od opioidów:

- **istotnie statystycznie ($p<0,05$) większy** odsetek uczestników przerywał leczenie buprenorfiną w porównaniu do uczestników otrzymujących metadon (analiza nie wykazała istotnej statystycznie ($p=0,60$) heterogeniczności wyników uwzględnionych badań; meta-analiza wyników 3 badań [240]),
- **brak istotnej statystycznie ($p>0,05$) różnicy** w zakresie stosowania opioidów przez uczestników leczonych buprenorfiną w porównaniu do uczestników otrzymujących metadon (oceniane w oparciu o wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów; wyniki 1 badania [240] oraz oceniane w oparciu o informacje uzyskane od uczestników badań; wyniki 1 badania [240]),
- **brak istotnej statystycznie ($p>0,05$) różnicy** w zakresie stosowania kokainy przez uczestników leczonych buprenorfiną w porównaniu do uczestników otrzymujących metadon (oceniane w oparciu o wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność kokainy; wyniki 1 badania [240]).

Wyniki wskazują, że w grupie badanej leczonej buprenorfiną w niskiej dawce (2-6 mg/dobe) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w umiarkowanej dawce (50-80 mg/dobe) w ramach leczenia uzależnienia od opioidów:

- **istotnie statystycznie ($p<0,05$) większy** odsetek uczestników przerywał leczenie buprenorfiną w porównaniu do uczestników otrzymujących metadon (analiza nie wykazała istotnej statystycznie ($p=0,67$) heterogenności wyników uwzględnionych badań; meta-analiza wyników 3 badań [239]),

- uczestnicy leczenia buprenorfiną **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) częściej** stosowali opioidy w porównaniu do uczestników otrzymujących metadon (oceniane w oparciu o wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów; wyniki 1 badania [239]),
- **brak istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy** w zakresie stosowania opioidów przez uczestników leczonych buprenorfiną w porównaniu do uczestników otrzymujących metadon (oceniane w oparciu o informacje uzyskane od uczestników badań; wyniki 1 badania [239]),
- **brak istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy** w zakresie stosowania kokainy przez uczestników leczonych buprenorfiną w porównaniu do uczestników otrzymujących metadon (oceniane w oparciu o wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność kokainy; wyniki 1 badania [239]).

W grupie badanej leczonej buprenorfiną w umiarkowanej dawce (7-15 mg/dobe) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w niskiej dawce (20-35 mg/dobe) w ramach leczenia uzależnienia od opioidów:

- uczestnicy leczenia buprenorfiną **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) rzadziej** stosowali opioidy w porównaniu do uczestników otrzymujących metadon (oceniane w oparciu o wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów; analiza wykazała istotną statystycznie ($p = 0,04$) heterogenność danych; wyniki meta-analizy 3 badań [239]),
- **brak istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy** w zakresie stosowania kokainy przez uczestników leczonych buprenorfiną w porównaniu do uczestników otrzymujących metadon (oceniane w oparciu o wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność kokainy; wyniki 1 badania [239]),
- Autorzy przeglądu statystycznego [239] nie przeprowadzili meta-analizy wyników badań z powodu istotnej statystycznie ($p = 0,003$) heterogenności danych dotyczących kontynuowania leczenia przez uczestników; wyniki 1 z badań wskazują, że istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większy odsetek uczestników przerywał leczenie buprenorfiną w porównaniu do uczestników otrzymujących metadon, ale w 3 innych badaniach nie stwierdzono istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy między porównywanymi grupami.

Wyniki wskazują, że w grupie badanej leczonej buprenorfiną w umiarkowanej dawce (7-15 mg/dobe) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w umiarkowanej dawce (40-85 mg/dobe) w ramach leczenia uzależnienia od opioidów:

- **brak istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy** w odsetku uczestników, którzy przerywali leczenie buprenorfiną w porównaniu do uczestników otrzymujących metadon (analiza wykazała istotną statystycznie ($p = 0,05$) heterogenność wyników uwzględnionych badań; meta-analiza wyników 7 badań [240]),

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



- uczestnicy leczenia buprenorfiną **równie ($p > 0,05$) często** stosowali opioidy w porównaniu do uczestników otrzymujących metadon (oceniane w oparciu o wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów; analiza wykazała istotną statystycznie ($p = 0,21$) heterogenność danych; wyniki meta-analizy 4 badań [240]),
- **brak istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy** w zakresie stosowania opioidów przez uczestników leczonych buprenorfiną w porównaniu do uczestników otrzymujących metadon (oceniane w oparciu o informacje uzyskane od uczestników badań; analiza wykazała istotną statystycznie ($p = 0,01$) heterogenność danych; wyniki meta-analizy 2 badań [240]),
- **brak istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy** w zakresie stosowania kokainy przez uczestników leczonych buprenorfiną w porównaniu do uczestników otrzymujących metadon (oceniane w oparciu o wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność kokainy; analiza nie wykazała istotnej statystycznie ($p = 0,96$) heterogenności danych; wyniki meta-analizy 2 badań [240]).

Wyniki wskazują, że w grupie badanej leczonej **buprenorfiną w wysokiej dawce (≥ 16 mg/dobę)** w porównaniu do grupy kontrolnej **otrzymującej metadon w wysokiej dawce (> 85 mg/dobę)** w ramach leczenia uzależnienia od opioidów:

- **brak istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy** w odsetku uczestników, którzy przerywali leczenie buprenorfiną w porównaniu do uczestników otrzymujących metadon (wyniki 1 badania [240]),
- uczestnicy leczenia buprenorfiną **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) rzadziej** stosowali opioidy w porównaniu do uczestników otrzymujących metadon (oceniane w oparciu o informacje uzyskane od uczestników badania; wyniki 1 badania [240]).

W zakresie profilu bezpieczeństwa w 2 badaniach nie przeprowadzono analizy statystycznej, a w 3 badaniach nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między porównywanymi grupami, z wyjątkiem sedacji [240].

W analizie [242] wykazano brak istotnych statystycznie różnic między grupą badaną leczoną buprenorfiną i grupą kontrolną otrzymującą metadon w zakresie oceny jakości życia oraz liczby dni wolnych od stosowania heroiny.

Podsumowując, wyniki badań wskazują, że buprenorfiną jest mniej skuteczna klinicznie w ramach leczenia substytucyjnego uzależnienia od opioidów w porównaniu do metadonu, zwłaszcza podawanego w wyższych dawkach lub w dawce dostosowanej do potrzeb pacjentów. Z tego względu terapia buprenorfiną powinna być stosowana w przypadku braku tolerancji metadonu lub braku tolerancji wysokich dawek metadonu [239]-[240], [241]. Należy podkreślić, że wyniki badań z

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



elastycznym dawkowaniem, dostosowanym do potrzeb uczestników badań, w większym stopniu odzwierciedla wyniki uzyskiwane przez uczestników terapii substytucyjnej uzależnienia od opioidów w ramach praktyki klinicznej [239]-[240], [241].

Gibson et al. 2008 [243] - kontynuacja badania RCT (Mattick et al. 2003)

Wyniki badania uzyskano po 10 latach obserwacji, w czasie których odnotowano 30 zgonów (16 w grupie badanej leczonej buprenorfiną i 14 w grupie kontrolnej otrzymującej metadon), wskaźnik śmiertelności oszacowano na 8,84 zgonu na 1 000 osobo-lat obserwacji. Jednak, tylko 3 zgony miały miejsce w czasie leczenia podtrzymującego - wskaźnik śmiertelności oszacowano na 1,99 zgonu na 1 000 osobo-lat obserwacji. Ponadto, w 2 przypadkach brak pewności, czy były one związane z zastosowanym leczeniem, jedynie trzeci przypadek oceniono jako związany z zastosowanym leczeniem, w tym przypadku wskaźnik śmiertelności oszacowano na 0,66 zgonu na 1 000 osobo-lat obserwacji. Pozostałe 27 zgony miały miejsce w okresie, gdy osoby te nie były leczone substytucyjnie, wskaźnik śmiertelności oszacowano na 14,29 zgonu na 1 000 osobo-lat obserwacji [243].

Badania non-RCT

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano 3 badania eksperymentalne, non-RCT, w których dawki buprenorfiny i metadonu były dostosowane do potrzeb uczestników badań [244]-[245], [246], [247]-[248]. Czas trwania wszystkich badań wyniósł 6 miesięcy.

Wyniki wskazują, że **w grupie badanej leczonej buprenorfiną w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w ramach leczenia uzależnienia od opioidów w dawkach dostosowanych do indywidualnych potrzeb uczestników:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,0001$) mniejszy** odsetek uczestników kontynuował leczenie i udział w badaniu w grupie badanej leczonej buprenorfiną w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon (analiza nie wykazała istotnej statystycznie ($p = 0,15$) heterogeniczności wyników uwzględnionych badań; meta-analiza wyników 3 badań [244], [246], [247]),
- **brak istotnej statystycznie ($p = 0,89$) różnicy** między porównywanymi grupami w zakresie odsetka uczestników kontynuujących leczenie i udział w badaniu, których wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność opiatów były negatywne (analiza nie wykazała istotnej statystycznie ($p = 0,21$) heterogeniczności wyników uwzględnionych badań; wyniki meta-analizy 2 badań [246], [247]).

Badania obserwacyjne z grupą kontrolną – prospektywne

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano 5 prospektywnych badań obserwacyjnych, w których dawki buprenorfiny i metadonu były dostosowane do potrzeb uczestników badań [249], [250], [251], [252]-[257], [258]. Czas trwania obserwacji wyniósł od 12 tygodni do 6

lat.

Wyniki badań wskazują, że **w grupie badanej leczonej buprenorfiną w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon** w ramach leczenia uzależnienia od opioidów **w dawkach dostosowanych do indywidualnych potrzeb uczestników:**

- **brak istotnej statystycznie ($p=0,97$) różnicy** między porównywanymi grupami w zakresie odsetka uczestników kontynuujących leczenie i udział w badaniu (analiza nie wykazała istotnej statystycznie ($p=0,78$) heterogeniczności wyników uwzględnionych badań; wyniki meta-analizy 3 badań [249], [250], [251]),
- **istotnie statystycznie ($p<0,05$) większy** odsetek negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność opiatów w grupie badanej leczonej buprenorfiną w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w badaniu [250] oraz **istotnie statystycznie ($p<0,05$) większy** średni odsetek negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność opiatów w grupie badanej leczonej buprenorfiną w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w badaniu [251], ale **istotnie statystycznie ($p<0,05$) mniejszy** odsetek negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność opiatów w grupie badanej leczonej buprenorfiną w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w badaniu [249],
- **brak istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic** między porównywanymi grupami w zakresie odsetka negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność kokainy w badaniu [250] oraz **brak istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic** między porównywanymi grupami w odniesieniu do średniego odsetka negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność kokainy [251],
- **brak istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic** między porównywanymi grupami (w zakresie odsetka uczestników, u których wystąpiły działania niepożądane w badaniu [251],
- **brak istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic** między porównywanymi grupami w zakresie odsetka zgonów odnotowanych po upływie 1 roku i 6 lat obserwacji, ogółem oraz z uwzględnieniem jedynie zgonów spowodowanych przedawkowaniem leków w badaniu [255], [256],
- **istotnie statystycznie ($p<0,05$) większy** odsetek uczestników w grupie badanej leczonej buprenorfiną w porównaniu do uczestników z grupy kontrolnej otrzymującej metadon stosował buprenorfinę dożylnie w badaniu [258].

Badania obserwacyjne z grupą kontrolną - retrospektywne

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano 12 retrospektywnych badań obserwacyjnych [259], [260], [261], [262], [263], [264]-[265] i [266], [267], [268], [269], [270], [288], [289]. W badaniach dawki buprenorfiny i metadonu dostosowywano do potrzeb uczestników

badania. Czas trwania obserwacji wynosił od 9 miesięcy do 5 lat.

Wyniki badań wskazują, że **w grupie badanej leczonej buprenorfiną w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon** w ramach leczenia uzależnienia od opioidów **w dawkach dostosowanych do indywidualnych potrzeb uczestników:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszy** odsetek uczestników w grupie badanej leczonej buprenorfiną kontynuował leczenie i udział w badaniu w porównaniu do uczestników z grupy kontrolnej otrzymujących metadon w badaniu [266],
- czas trwania kontynuacji leczenia i udziału w badaniu w grupie badanej leczonej buprenorfiną był **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) krótszy** w porównaniu do uczestników z grupy kontrolnej otrzymujących metadon w badaniu [267], [271], ale **istotnie statystycznie dłuższy ($p < 0,05$)** w badaniu [270]; meta-analiza wyników badań [231], [271] nie wykazała istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy między porównywanymi grupami (prawdopodobnie z powodu istotnej statystycznie ($p = 0,0002$) heterogenności danych),
- odsetek pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów, kokainy lub marihuany był **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszy** w badaniu [271],
- **brak istotnej statystycznie ($p = 0,07$) różnicy** między porównywanymi grupami (w zakresie odsetka zgonów (analiza wykazała istotną statystycznie ($p < 0,0001$) heterogeniczność wyników uwzględnionych badań, co mogło wpłynąć na uzyskany wynik; wyniki meta-analizy 4 badań [261], [262], [263], [269]), w badaniach [268], [264] również nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między porównywanymi grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zgonu w trakcie leczenia,
- **brak istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy** między porównywanymi grupami w zakresie współczynnika umieralności w 3 badaniach [264]-[265], [268], [269], jedynie w badaniu [261] stwierdzono istotną statystycznie ($p = 0,025$) różnicę na korzyść uczestników leczonych buprenorfiną w porównaniu do uczestników otrzymujących metadon.

6. Badania o niższej wiarygodności

6.1. Wstęp

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 52 badania o niższej wiarygodności dotyczące zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie. Odnaleziono:

- 4 badania randomizowane: badanie [94] porównujące produkt łączony buprenorfina/nalokson z kombinacją metadonu i lofeksydyny, badanie [95]-[96] porównujące połączenie buprenorfiny z naloksonem lub metadon stosowane w ramach ośrodka specjalistycznego lub ośrodka podstawowej opieki zdrowotnej, badanie [97]-[98] porównujące połączenie buprenorfiny z naloksonem względem buprenorfiny w formie implantu lub placebo w formie implantu, badanie [99] porównujące połączenie buprenorfiny z naloksonem w postaci tabletki podjęzykowej i filmu (z uwagi na fakt, że badania te nie spełniają całkowicie kryteriów włączenia – w badaniu [94] w grupie kontrolnej zastosowano inny komparator od tych uwzględnionych w analizie oraz opisano je w oparciu o abstrakt, w badaniu [95]-[96] podano wspólnie wyniki dla osób leczonych połączeniem buprenorfiny z naloksonem lub metadonem, w badaniu [97]-[98] w grupie kontrolnej zastosowano jako komparator buprenorfinę i placebo w formie implantu, w badaniu [99] w grupie kontrolnej zastosowano jako komparator połączenie buprenorfiny z naloksonem w postaci filmu, autorzy niniejszej analizy wyniki zawarte w referencjach [94], [95]-[96], [97]-[98], [99] omówili w ramach rozdziału z badaniami o niższej wiarygodności),
- 10 badań obserwacyjnych z grupą kontrolną (w populacji ogólnej):
 - prospektywne porównanie produktu łączonego buprenorfina/nalokson z metadonem: w I linii leczenia [100] oraz w II linii leczenia [103],
 - retrospektywne porównanie produktu łączonego buprenorfina/nalokson z metadonem i z buprenorfiną: [105], [106], [115],
 - retrospektywne porównanie produktu łączonego buprenorfina/nalokson i buprenorfiny z metadonem: [107],
 - retrospektywne porównanie produktu łączonego buprenorfina/nalokson z buprenorfiną [108],
 - prospektywne porównanie produktu łączonego buprenorfina/nalokson w różnych schematach terapeutycznych [101], [102],
 - retrospektywne porównanie produktu łączonego buprenorfina/nalokson w różnych schematach terapeutycznych [104],
- 38 badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej (opisowych):

- o prospektywne: produkt łączony buprenorfina/nalokson:
 - typu pretest/posttest [112]-[113], [114] w I linii leczenia w populacji ogólnej,
 - typu posttest: w I linii leczenia [109], [110], [111], [115] w populacji ogólnej i w [116], [117]-[129] w populacji nosicieli wirusa HIV, w II linii leczenia [132], [133]-[135], [136], [137], [138], [139], [140], [141] w populacji ogólnej, w I/II linii leczenia [130]-[131] w populacji ogólnej,
 - opisy przypadków [149], [150], [151], [152], [153], [154], [155], [156], [157], [158], [159], [160], [161], [162], [171],
- o retrospektywne:
 - produkt łączony buprenorfina/nalokson i metadon (stosowane w I i II linii leczenia) [147],
 - produkt łączony buprenorfina/nalokson w I linii leczenia [142], [143], [144]-[145], [146], w II linii leczenia [148] w populacji ogólnej.

Zestawienie badań o niższej wiarygodności (ich charakterystyka oraz najważniejsze wyniki i wnioski) znajduje się w Aneksie do niniejszej analizy.

6.2. Podsumowanie wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności

Produkt łączony: buprenorfina/nalokson vs metadon ([94], [100], [103], [107], [147])

Wyniki badań o niższej wiarygodności wskazują na porównywalną efektywność kliniczną połączenia buprenorfiny z naloksonem względem metadonu w leczeniu uzależnienia od opioidów w I linii leczenia [94], [100], [107] oraz w II linii leczenia [103]. **Przewagę produktu łączonego buprenorfina/nalokson nad metadonem wykazano w zakresie większej poprawy funkcjonowania społecznego uczestników badań, zarówno w odniesieniu do życia rodzinnego i społecznego, jak i zdobywania wykształcenia i zatrudnienia, w porównaniu do uczestników poddawanych terapii metadonem powodującego nadmierną sedację** [103], [147]. Większy odsetek uczestników leczonych produktem łączonym buprenorfina/nalokson lub buprenorfiną kontynuował leczenie oraz odnotowano mniejszy odsetek zgonów w tej grupie w porównaniu do osób otrzymujących metadon [107].

Produkt łączony: buprenorfina/nalokson vs metadon vs buprenorfina ([113], [114], [115])

Wyniki 2 badań o niższej wiarygodności wskazują na porównywalne ($p > 0,05$) ryzyko niezgodnego z zaleceniami (dożylnego) stosowania metadonu i buprenorfiny oraz istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejsze ryzyko takiego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem względem wybranych komparatorów [113], [114]. Natomiast wyniki retrospektywnego badania porównującego trzy typy terapii wśród pacjentów uzależnionych od opioidów wskazują na **istotnie statystycznie ($p < 0,05$)**

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



dłuższą retencję pacjentów stosujących metadon w terapii w porównaniu z pacjentami stosującymi produkt łączony buprenorfinę/nalokson lub buprenorfinę, natomiast pacjenci stosujący buprenorfinę/nalokson wykazywali **istotnie statystycznie ($p < 0,05$)** dłuższą retencję w badaniu niż pacjenci stosujący samą buprenorfinę [115]. Powyższe wyniki mogą mieć przełożenie na ryzyko zgonu spowodowanego przedawkowaniem leków oraz nielegalnej sprzedaży leków.

Produkt łączony: buprenorfina/nalokson vs buprenorfina ([97]-[98], [108])

W ramach badania [97]-[98] wykazano porównywalną skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania produktu łączonego buprenorfina/nalokson oraz buprenorfiny w postaci implantu. W obu porównywanych grupach odnotowano zmniejszenie stosowania opioidów, a odnotowane działania niepożądane były łagodne w nasileniu i nie były związane z zastosowanym leczeniem. Natomiast, w retrospektywnym badaniu [108] wykazano, że ryzyko przypadkowego spożycia produktu łączonego buprenorfina/nalokson lub buprenorfiny jest stosunkowo duże ze względu na pozostawianie ich w polu widzenia i zasięgu dzieci, dodatkowo nieodpowiednio zabezpieczone. Większość działań niepożądanych, które odnotowano były umiarkowane lub ciężkie w nasileniu, ale odnotowano również nieliczne przypadki zagrażające życiu dzieci, a nawet śmiertelne.

Produkt łączony: buprenorfina/nalokson w różnych schematach terapeutycznych ([95]-[96], [99], [102], [104]-[148])

Połączenie buprenorfiny z naloksonem stosowane w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu uzależnienia od opioidów było skuteczne klinicznie, bezpieczne i dobrze tolerowana przez uczestników badań [104], [109], [132]-[148]. Leczenie podtrzymujące za pomocą połączenia buprenorfiny z naloksonem było skuteczniejsze od detoksyfikacji [104], a uczestnicy uzależnieni od opioidów byli skutecznie leczeni w ośrodkach podstawowej opieki zdrowotnej z ograniczonym nadzorem lekarza prowadzącego, co powinno skłonić większą liczbę uzależnionych osób do podjęcia leczenia odwykowego ze względu na większą jego wygodę [110], [140], [143]. Ponadto, prowadzenie terapii odwykowej z zastosowaniem połączenia buprenorfiny z naloksonem w warunkach domowych było bezpieczne [104], [109], [112]-[113], [130]-[131], [132], [140], [143]. **Leczenie uzależnienia oparte na podaniu produktu łączonego buprenorfina/nalokson stwarza również możliwość skutecznej terapii odwykowej osobom, które nie zakwalifikowały się do programu leczenia metadonem, a także ułatwia dostęp do leczenia osobom, którzy niedawno zaczęły nadużywać opioidów** [142]. Warto również podkreślić, że stosowanie nielegalnie zdobytego produktu łączonego buprenorfina/nalokson jest powszechne, przy czym osoby uzależnione stosowały go zgodnie z jego przeznaczeniem: w celu zmniejszenia objawów odstawienia i redukcji stosowania opioidów [102], na co wpływ może mieć nalokson zniechęcający do stosowania produktu łączonego buprenorfina/nalokson niezgodnego z zaleceniami.

Stosowanie połączenia buprenorfiny z naloksonem było dobrze tolerowane [99], [132], [133]-[135], [137], **również w długim okresie czasu** (12-18 miesięcy) [132], [141], [144]-[145]. Ponadto, **zmiana dotychczasowego leczenia z buprenorfiny na połączenie buprenorfiny z naloksonem było bezpieczne i przebiegało bez odczuwania zwiększonego dyskomfortu przez uczestników badań** [133]-[134], [137], [138], [139], [140], [148]. W badaniach **wykazano również, że leczenie połączeniem buprenorfiny z naloksonem wpłynęło na poprawę funkcjonowania uczestników w sferze psychologicznej i społecznej oraz zwiększyło zadowolenie z terapii w porównaniu do uprzedniego stosowania buprenorfiny** [139], [140]. Liczba raportowanych działań niepożądanych, w tym działań o charakterze ciężkim, była znikoma [136], [141].

Wyniki badań dotyczących efektywności klinicznej połączenia buprenorfiny z naloksonem w populacji osób uzależnionych od opioidów i będących nosicielami wirusa HIV wykazały, że leczenie substytucyjne za pomocą połączenia buprenorfiny z naloksonem jest dobrze tolerowane oraz skuteczne klinicznie w zakresie zapobiegania nawrotowi do nałogu narkotykowego [116], [117]-[128]. Dodatkowa analiza wykazała, że przyjmowanie kokainy przed włączeniem do badania, jak i w trakcie leczenia, wpływało negatywnie na skuteczność terapii odwykowej poprzez zwiększenie ryzyka jednoczesnego stosowania opioidów [119]. Terapia z zastosowaniem produktu łączonego buprenorfina/nalokson nie wywołuje istotnej hepatotoksyczności, nie stwierdzono także interakcji farmakodynamicznej składników preparatu z atazanawirem [121]. Zdecydowana większość uczestników była zadowolona z zastosowanego leczenia i jego efektów, takich jak: zahamowanie głodu narkotykowego oraz lepsza kontrola przyjmowania opioidów, zmniejszenie uczucia lęku związanego z odstawieniem leku lub/i pominięciem dawki, a także ogólną poprawą jakości życia i wzrostem zaangażowania w leczenie, zarówno odwykowe, jak i przeciwwirusowe [120]. Ponadto, analiza wyników elektrokardiogramu nie wykazała zmian w obrębie odcinka QT w trakcie stosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem; obserwowano natomiast jego wydłużenie w czasie jednoczesnego stosowania leku oraz delawirdyny i rytonawiru [114]. Należy jednak podkreślić, że wyniki badania [114] prowadzono na ochotnikach uzależnionych od opioidów, ale niebędących nosicielami wirusa HIV. Produkt łączony buprenorfina/nalokson ze względu na właściwości analgetyczne buprenorfiny może być również bardzo skuteczny w terapii osób uzależnionych od opioidów i z przewlekłym bólem [146].

Opisy przypadków osób stosujących w ramach leczenia substytucyjnego połączenie buprenorfiny z naloksonem również wskazują na jego efektywność kliniczną w terapii uzależnienia od opioidów [149], [150], [151], [153], [158], [159] oraz innych substancji uzależniających, takich jak tramadol [152]. Połączenie buprenorfiny z naloksonem było także bezpieczne u osób z ostrym zapaleniem wątroby typu C, nie tylko nie pogarszając, ale z czasem poprawiając wyniki prób wątrobowych [149]. Jednak,

jak każdy lek połączenie buprenorfiny z naloksonem może wywołać działania niepożądane, takie jak problemy z oddawaniem moczu i zaparcia [153], [161] lub schorzenia w obrębie jamy ustnej [158] oraz może wchodzić w interakcje z innymi lekami, zwłaszcza środkami uspokajającymi np. benzodiazepinami lub trójcyklicznymi przeciwdepresantami, co może prowadzić nawet do zagrożenia życia [151], [154]. Ponadto, lek należy stosować zgodnie ze wskazaniem, ponieważ nielegalne spożycie w celu wywołania efektów euforycznych może mieć poważne konsekwencje np. wystąpienie ciężkiego zespołu serotoninowego [154]. Lek, zwłaszcza przyjmowany w warunkach domowych, należy również odpowiednio zabezpieczyć przed dziećmi, ponieważ przypadki zatrucia dzieci lekiem są odnotowywane, a ich konsekwencje mogą być poważne [156], ze zgonem dziecka włącznie [157]. Stosowanie produktu łączonego buprenorfina/nalokson może się również wiązać z poprawą bezpieczeństwa osób uzależnionych, ponieważ odnotowano przypadki ustąpienia objawów przedawkowania heroiny po podaniu leku [155], [160].

Podsumowując, połączenie buprenorfiny z naloksonem stosowane w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów jest skuteczne klinicznie oraz bezpieczne i dobrze tolerowane przez pacjentów, także w długim okresie czasu.

7. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa

W celu uzupełnienia oceny bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Suboxone[®] (produkt łączony: buprenorfina/nalokson), przedstawiono wyniki dotyczące występowania działań niepożądanych, zamieszczone w innych doniesieniach naukowych oraz w badaniach RCT niespełniających kryteriów włączenia do analizy klinicznej (jeśli takie zidentyfikowano).

Ponadto, w celu szerszego określenia profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Suboxone[®] (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w niniejszym opracowaniu przedstawiono również dane z raportów o działaniach niepożądanych zbieranych i publikowanych przez:

- Europejską Agencję ds. Leków (EMA),
- Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA),
- *Health Canada*,
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*,
- *Thompson Micromedex[®]*.

7.1. Dane z Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz raportów o działaniach niepożądanych

Charakterystyka Produktu Leczniczego Suboxone[®] (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) [194]

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem, podczas podstawowych badań klinicznych, były zaparcia i objawy zazwyczaj związane z odstawieniem narkotyku (tj.: bezsenność, ból głowy, nudności, zwiększona potliwość i ból). Niektóre przypadki napadów drgawkowych, wymiotów, biegunki i podwyższonych wyników badań czynności wątroby były uznawane za poważne.

W tabeli poniżej zawarto podsumowanie występowania działań niepożądanych, zgłaszanych w podstawowych badaniach klinicznych, w których 342 z 472 pacjentów (72,5%) zgłaszało działania niepożądane. Częstość występowania możliwych działań niepożądanych, przedstawionych poniżej, określono za pomocą następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), częstość nieznana.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 253. Działania niepożądane związane z leczeniem, opisywane w badaniach klinicznych nad zastosowaniem produktu łączonego: buprenorfina/nalokson [194].

Układ narządów	Częstość występowania działań niepożądanych		
	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbędnie często (≥1/1000 do <1/100)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	-	Grypa Zakażenie Zapalenie gardła Nieżyt nosa	Zakażenie dróg moczowych Zakażenie pochwy
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	-	-	Niedokrwistość Leukocytoza Leukopenia Limfadenopenia Trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	-	-	Nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	-	-	Zmniejszony apetyt Hiperglikemia Hiperlipidemia Hipoglikemia
Zaburzenia psychiczne	Bezsenna	Lęk Depresja Obniżenie libido Nerwowość Zaburzenia myślenia	Nieprawidłowe sny Pobudzenie Apatia Depersonalizacja Uzależnienie od narkotyków Euforia Wrogość
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Migrena Zawroty głowy Hipertonia Parestezje Senność	Amnezja Drgawki Hiperkineza Zaburzenia mowy Drżenie
Zaburzenia oka	-	Niedowidzenie Zaburzenie łzawienia	Zapalenie spojówek Zwężenie źrenicy
Zaburzenia serca	-	-	Dusznicza bolesna Bradykardia Zawał serca Kołatanie serca Tachykardia
Zaburzenia naczyniowe	-	Nadciśnienie Rozszerzenie naczyń	Niedociśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	-	Kaszel	Astma Duszność Ziewanie
Zaburzenia żołądka i jelit	Zaparcie Nudności	Ból brzucha Biegunka Niestrawność Wzdęcia Wymioty	Owrzodzenie jamy ustnej Przebarwienie języka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Zwiększona potliwość	Świąd Wysypka Pokrzywka	Trądzik Łysienie Złuszczające zapalenie skóry Suchość skóry Guzki skórne
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	-	Ból pleców Bóle stawów Kurcze mięśni Bóle mięśniowe	Zapalenie stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	-	Nieprawidłowości moczu	Albuminuria Trudności z oddawaniem moczu Krwimocz Kamica nerkowa Zatrzymanie moczu
Zaburzenia układu	-	Impotencja	Brak miesiączki

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Układ narządów	Częstość występowania działań niepożądanych		
	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbędnie często (≥1/1000 do <1/100)
rozdroczego i piersi			Zaburzenia ejakulacji Krwotok miesiączkowy Krwawienie maciczne
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zespół abstynencyjny	Astenia Ból w klatce piersiowej Dreszcze Gorączka Złe samopoczucie Ból Obrzęk obwodowy	Hipotermia
Badania diagnostyczne	-	Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby Zmniejszenie masy ciała	Wzrost stężenia kreatyniny we krwi
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	-	Uraz	Udar ciepły

Opis innych wybranych działań niepożądanych stwierdzonych po wprowadzeniu produktu do obrotu

Poniżej wymieniono inne informacje o działaniach niepożądanych stwierdzanych po wprowadzeniu produktu do obrotu, które uznano za poważne lub godne uwagi z innych powodów, niektóre z nich mogą występować jedynie podczas leczenia uzależnienia od opioidów buprenorfiną jako jedynym lekiem [194].

Tabela 254. Działania niepożądane stwierdzane po wprowadzeniu produktu do obrotu, które uznano za poważne lub godne uwagi z innych powodów [194].

Działania niepożądane stwierdzane po wprowadzeniu produktu do obrotu, które uznano za poważne lub godne uwagi z innych powodów, niektóre z nich mogą występować jedynie podczas leczenia uzależnienia od opioidów buprenorfiną jako jedynym lekiem
<ul style="list-style-type: none"> w przypadkach niewłaściwego podania leku drogą dożylną, zgłaszano reakcje miejscowe, niekiedy septyczne (ropień, zapalenie tkanki łącznej), potencjalnie poważne ostre zapalenie wątroby oraz inne ostre infekcje, takie jak zapalenie płuc, zapalenie wsierdzia, u pacjentów ze znacznym uzależnieniem od narkotyków, w początkowej fazie podawania buprenorfiny może wystąpić narkotykowy zespół abstynencyjny, podobny do zespołu abstynencyjnego związanego z naloksonem, najczęstszymi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi nadwrażliwości są wysypka, pokrzywka i świąd; opisywano przypadki skurczu oskrzeli, depresji oddechowej, obrzęku naczyniowego i wstrząsu anafilaktycznego, notowano wzrost stężenia aminotransferazy wątrobowej, zapalenie wątroby, ostre zapalenie wątroby, cytalityczne zapalenie wątroby, żółtaczkę, zespół wątrobowo-nerkowy, encefalopatię wątrobową oraz martwicę wątroby, u noworodków, których matki otrzymywały buprenorfinę w czasie ciąży, obserwowano zespół abstynencyjny. Zespół ten może mieć łagodniejszy i dłuższy przebieg niż obserwowany po podaniu krótko działających, pełnych agonistów receptorów μ; charakterystyka zespołu może się różnić, w zależności od historii stosowania narkotyków przez matkę, podawano występowanie omamów, niedociśnienia ortostatycznego, omdleń i zawrotów głowy.

Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa dotyczące produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) [195]

Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Suboxone® (obserwowane u więcej niż 1 pacjenta na 10) to: bezsenność (trudności z zasypianiem), zaparcia,

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



nudności (mdłości), potliwość, bóle głowy i zespół odstawienia.

Produktu leczniczego Suboxone® nie należy podawać osobom, u których może występować nadwrażliwość (alergia) na buprenorfinę, nalokson lub którykolwiek składnik leku. Leku nie należy stosować u pacjentów z ciężką niewydolnością oddechową (zaburzenia oddychania), ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, z ostrym zatruciem alkoholowym (nadmierne spożycie alkoholu) lub z *delirium tremens* (choroba wywołana przez odstawienie alkoholu).

Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) uznał, że **połączenie analogu opioidu z antagonistą opioidu stanowi sprawdzoną strategię zmniejszania prawdopodobieństwa używania leku niezgodnie z przeznaczeniem oraz, że korzyści ze stosowania produktu leczniczego Suboxone® przewyższają ryzyko związane z jego przyjmowaniem.**

Raporty o działaniach niepożądanych FDA [196], [197], [198]

Bezpieczeństwo produktu leczniczego Suboxone® oszacowano w grupie 497 uczestników uzależnionych od opiatów. Ocenę produktu leczniczego Suboxone® uzupełniono o wyniki badań klinicznych dotyczących profilu bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Subutex® (buprenorfina w tabletkach) oraz innych badań z zastosowaniem buprenorfiny w postaci podjęzykowego roztworu. Dane z zakresu profilu bezpieczeństwa pochodzą ogółem od 3 214 uczestników uzależnionych od opiatów, leczonych buprenorfiną w dawkach stosowanych w terapii uzależnień od opiatów. Zanotowano pewne różnice w profilach bezpieczeństwa produktu leczniczego Suboxone®, Subutex® oraz buprenorfiny w postaci podjęzykowego roztworu [196].

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane występujące u co najmniej 5% uczestników leczonych połączeniem buprenorfiny z naloksonem w porównaniu do placebo w trakcie badania trwającego 4 tygodnie [196].

Tabela 255. Działania niepożądane związane z leczeniem, raportowane w badaniu klinicznym z zastosowaniem połączenia buprenorfiny z naloksonem w porównaniu do placebo w leczeniu uzależnienia od opiatów [196].

Układ narządów	Działania niepożądane (według terminologii COSTART)	Grupa badana Buprenorfina/nalokson 16 mg/dobę N=107 [N (%)]	Grupa kontrolna Placebo N=107 [N (%)]
Zaburzenia ogólne	Oslabienie	7 (6,5)	7 (6,5)
	Dreszcze	8 (7,5)	8 (7,5)
	Bóle głowy	39 (36,4)	24 (22,4)
	Zakażenia	6 (5,6)	7 (6,5)
	Ból	24 (22,4)	20 (18,7)
	Bóle podbrzusza	12 (11,2)	7 (6,5)
	Bóle pleców	4 (3,7)	12 (11,2)

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Układ narządów	Działania niepożądane (według terminologii COSTART)	Grupa badana Buprenorfina/nalokson 16 mg/dobę N=107 [N (%)]	Grupa kontrolna Placebo N=107 [N (%)]
	Zespół abstynencyjny	27 (25,2)	40 (37,4)
Zaburzenia sercowo-naczyniowe	Rozszerzenie naczyń	10 (9,3)	7 (6,5)
Zaburzenia układu pokarmowego	Zaparcie Biegunka Nudności Wymioty	13 (12,1) 4 (3,7) 16 (15,0) 8 (7,5)	3 (2,8) 16 (15,0) 12 (11,2) 5 (4,7)
Zaburzenia układu nerwowego	Bezsenność	15 (14,0)	17 (15,9)
Zaburzenia układu oddechowego	Nieżyt nosa	5 (4,7)	14 (13,1)
Zaburzenia skóry i tkanek przyległych	Potliwość	15 (14,0)	11 (10,3)

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane występujące u co najmniej 5% uczestników leczonych buprenorfiną z uwzględnieniem zastosowanych dawek w trakcie badania trwającego 16 tygodni [196].

Tabela 256. Działania niepożądane zgłaszane tylko dla buprenorfiny w leczeniu uzależnienia od opiatów [196].

Układ narządów	Działania niepożądane (według terminologii COSTART)	Dawka buprenorfiny [n (%)]*				Ogółem N=731
		Bardzo niska N=184	Niska N=180	Średnia N=186	Wysoka N=181	
Zaburzenia ogólne	Wrzód/ropień	9 (5)	2 (1)	3 (2)	2 (1)	16 (2)
	Oslabienie	26 (14)	28 (16)	26 (14)	24 (13)	104 (14)
	Dreszcze	11 (6)	12 (7)	9 (5)	10 (6)	42 (6)
	Gorączka	7 (4)	2 (1)	2 (1)	10 (6)	21 (3)
	Zespół grypopodobny	4 (2)	13 (7)	19 (10)	8 (4)	44 (6)
	Bóle głowy	51 (28)	62 (34)	54 (29)	53 (29)	220 (30)
	Zakażenia	32 (17)	39 (22)	38 (20)	40 (22)	149 (20)
	Przypadkowe zranienia	5 (3)	10 (6)	5 (3)	5 (3)	25 (3)
	Ból	47 (26)	37 (21)	49 (26)	44 (24)	177 (24)
	Bóle pleców	18 (10)	29 (16)	28 (15)	27 (15)	102 (14)
Zespół abstynencyjny		45 (24)	40 (22)	41 (22)	36 (20)	162 (22)
Zaburzenia układu pokarmowego	Zaparcie	10 (5)	23 (13)	23 (12)	26 (14)	82 (11)
	Biegunka	19 (10)	8 (4)	9 (5)	4 (2)	40 (5)
	Niestrawność	6 (3)	10 (6)	4 (2)	4 (2)	24 (3)
	Nudności	12 (7)	22 (12)	23 (12)	18 (10)	75 (10)
	Wymioty	8 (4)	6 (3)	10 (5)	14 (8)	38 (5)
Zaburzenia układu nerwowego	Niepokój	22 (12)	24 (13)	20 (11)	25 (14)	91 (12)
	Depresja	24 (13)	16 (9)	25 (13)	18 (10)	83 (11)
	Zawroty głowy	4 (2)	9 (5)	7 (4)	11 (6)	31 (4)
	Bezsenność	42 (23)	50 (28)	43 (23)	51 (28)	186 (25)
	Nerwowość	12 (7)	11 (6)	10 (5)	13 (7)	46 (6)
	Senność	5 (3)	13 (7)	9 (5)	11 (6)	38 (5)
Zaburzenia układu oddechowego	Kaszel	5 (3)	11 (6)	6 (3)	4 (2)	26 (4)
	Zapalenie gardła	6 (3)	7 (4)	6 (3)	9 (5)	28 (4)
	Nieżyt nosa	27 (15)	16 (9)	15 (8)	21 (12)	79 (11)
Zaburzenia skóry i tkanek przyległych	Potliwość	23 (13)	21 (12)	20 (11)	23 (13)	87 (12)
Inne działania niepożądane	Łzawienie	13 (7)	9 (5)	6 (3)	6 (3)	34 (5)

* Dawki buprenorfiny stosowane w badaniu: bardzo niska dawka: 1 mg roztworu odpowiada mniej niż 2 mg dawki w tabletkę; niska dawka: 4 mg roztworu odpowiada około 6 mg dawki w tabletkę; średnia dawka: 8 mg roztworu odpowiada około 12 mg dawki w tabletkę; wysoka dawka: 16 mg roztworu odpowiada około 24 mg dawki w tabletkę.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym w okresie porejestracyjnym, niewystępującym w badaniach klinicznych, był obwodowy obrzęk [196]. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi w okresie badań klinicznych oraz w okresie porejestracyjnym były: bóle głowy, nudności, wymioty, nadmierne pocenie, zaparcie, zespół abstynencyjny, bezsenność, ból, obrzęk obwodowy. Produkt leczniczy Suboxone® może wywoływać ciężkie działania niepożądane, takie jak: zaburzenia oddychania, bezsenność, zawroty głowy i zaburzenia koordynacji, uzależnienie, zaburzenia wątroby, reakcje alergiczne, zespół abstynencyjny, spadek ciśnienia krwi [197].

Innymi częstymi działaniami niepożądanymi wywoływanymi przez produkty lecznicze: Suboxone® lub Subutex® w trakcie badań klinicznych były: bóle podbrzusza, bóle pleców, zakażenie, osłabienie, nieżyt nosa, niepokój i depresja [198]. Oba produkty lecznicze: Suboxone® oraz Subutex® wywołują również uzależnienie, jeśli są stosowane przewlekłe, a nagłe zaprzestanie ich przyjmowania lub szybkie zmniejszanie dawki prowadzi do wystąpienia objawów odstawienia. Jednak, zespół odstawienia przebiega łagodniej niż w przypadku pełnych agonistów, a jego wystąpienie może być opóźnione w czasie. Produkt leczniczy Suboxone® zawiera nalokson, dlatego jest bardzo prawdopodobne, że wywoła nasilone objawy odstawienia, jeśli zostanie zastosowany w niewłaściwy sposób, czyli pozajelitowo, przez osoby uzależnione od agonistów opioidów, takich jak: heroina, morfina, metadon. Produkt leczniczy Suboxone® stosowany podjęzykowo może wywołać objawy odstawienia u osób uzależnionych od opioidów, jeśli zostanie on podany zanim skutki działania agonistów nie zmniejszą się [198].

Raporty o działaniach niepożądanych Health Canada, Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb, Thompson Micromedex®

Na stronach internetowych: Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL; www.urpl.gov.pl/), Health Canada (www.hc-sc.gc.ca/index-eng.php), Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb (www.lareb.nl) oraz Thompson Micromedex® (www.micromedex.com), nie odnaleziono informacji w zakresie działań niepożądanych związanych z podaniem produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson).

7.2. Inne doniesienia naukowe

Opracowania wtórne

Bridge et al. 2003 [199]

Celem opracowania wtórnego [199] była ocena profilu bezpieczeństwa oraz polityki zdrowotnej dotycząca stosowania buprenorfiny oraz połączenia buprenorfiny z naloksonem w oparciu o dane pochodzące z badań klinicznych oraz dane porejestracyjne obu leków. Dotychczas zgromadzone dane wskazują na skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania buprenorfiny oraz połączenia

buprenorfiny z naloksonem w I linii leczenia uzależnienia od opiatów. Udokumentowana jest skuteczność buprenorfiny w dawce do 32 mg/dobę w przypadku roztworu podjęzykowego oraz do 24 mg/dobę w przypadku tabletki podjęzykowej, stosowanych przez okres około 1 roku. Buprenorfina wywołuje więcej działań niepożądanych w porównaniu do placebo, jednak są one znane i możliwe do przewidzenia np. bóle głowy, zaparcia. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi wywoływanymi stosowaniem buprenorfiny w badaniach klinicznych były: bóle głowy, ból (niespecyficzny), bezsenność, zespół odstawienia, zakażenia (niespecyficzne), bóle pleców, pocenie się, niepokój, niezbyt nosa, depresja, nudności, bóle podbrzusza, zaparcia, zespół grypopodobny. Odnotowane przypadki zgonów wiązały się z przedawkowaniem lub nieprawidłowym zastosowaniem formuły podjęzykowej, zwykle w połączeniu z innymi lekami o charakterze depresantów ośrodkowego układu nerwowego np. benzodiazepinami lub alkoholem. Buprenorfina wywołuje również depresję oddechową. Niektóre leki mogą wchodzić w interakcje z buprenorfiną np. erytromycyna, ketokonazole, inhibitory proteazy HIV, takie jak: rytonawir, sakwinawir, indinawir, i zwiększać jej stężenie w organizmie. Z kolei leki takie jak: fenobarbital, karbamazepina, fenytoina, mogą zmniejszać stężenie buprenorfiny. Dotychczasowe dane wskazują również, że leczenie uzależnień buprenorfiną można prowadzić w ramach praktyki klinicznej. Połączenie buprenorfiny z naloksonem zmniejsza prawdopodobieństwo wykorzystania leku w sposób niezgodny ze wskazaniem, ponieważ wywołuje on natychmiastowo objawy odstawienia opiatów po zastosowaniu pozajelitowym przez osoby uzależnione. Dodatkowo, farmakologiczne właściwości produktu łączonego jako częściowego agonisty zmniejszają ryzyko wystąpienia depresji oddechowej i zwiększają bezpieczeństwo stosowania leku w ramach praktyki klinicznej. Podsumowując, buprenorfina oraz połączenie buprenorfiny z naloksonem jest efektywne klinicznie w leczeniu uzależnienia od opiatów, zwłaszcza w połączeniu z psychoterapią.

Murnion et al. 2012 [200]

Zastępcza terapia uzależnienia od opioidów jest stosowana coraz częściej w ramach praktyki klinicznej, a u osób uzależnionych od opioidów często występują współistniejące schorzenia. Celem opracowania [200] było przedstawienie wytycznych w leczeniu tej populacji, ze szczególnym uwzględnieniem zastępczej terapii uzależnienia od opioidów u osób z: niewydolnością wątroby, chorobami układu oddechowego, bólem oraz potencjalnych interakcji międzylekowych. Stosowanie zastępczej terapii wiąże się z występowaniem działań niepożądanych typowych dla opioidów, takich jak: nudności/wymioty, zaparcia, sedacja, bóle zębów, wydłużenie odcinka QT w badaniu EKG. Ponadto, długotrwałe stosowanie leczenia opioidami wiąże się z zaburzeniami w funkcjonowaniu osi podwzgórze-przysadka-gonady oraz immunosupresją. Rzadkie miesiączkowanie oraz obniżenie libido również odnotowywano, podobnie jak zmniejszenie gęstości mineralnej kości, szczególnie u mężczyzn. Metadon i buprenorfina stosowane w ramach terapii zastępczej uzależnień od opioidów metabolizowane są w wątrobie i wchodzi w interakcje z innymi lekami (metadon np. z rifampicyną, fenytoiną, rytonawirem, a buprenorfina np. z rytonawirem, przeciwgrzybicznymi azolami), dlatego należy zachować ostrożność w

ich stosowaniu. Podczas zastępczej terapii uzależnień od opioidów szczególną ostrożność należy zachować w stosowaniu benzodiazepin, alkoholu i środków uspokajających, ponieważ mogą one prowadzić nawet do zgonu. Współistniejące z uzależnieniem od opioidów schorzenia wątroby oraz układu oddechowego również wymagają szczególnej uwagi ze strony lekarza. Przewlekłe stosowanie opioidów w leczeniu bólu może prowadzić do ich tolerancji i konieczności zwiększenia dawki. Opioidy mogą również indukować przeczulicę (hiperalgezę). Zastępczą terapię uzależnienia od opioidów metadonem lub buprenorfiną można kontynuować w ciąży. Ze względu na znaczący odsetek pacjentów ze zdiagnozowanymi zaburzeniami psychicznymi np. zaburzeniami lękowymi i/lub depresją stosujących terapię zastępczą zalecane jest u nich również leczenie psychiatryczne.

Sekar et al. 2011 [201]

Opracowanie [201] przedstawia dane pochodzące z 2 badań klinicznych oceniających interakcje metadonu oraz połączenia buprenorfiny z naloksonem względem innych leków w grupie osób zakażonych wirusem HIV-1. Zgromadzone dane wskazują, że metadon oraz połączenie buprenorfiny z naloksonem można bezpiecznie stosować z lekami przeciwwirusowymi, takimi jak: darunawir oraz rytonawir. Wyniki badań wskazują na jedynie niewielkie zmiany parametrów farmakokinetycznych metadonu oraz połączenia buprenorfiny z naloksonem, ale bez klinicznego znaczenia dla efektywności leczenia. W ramach badań nie zanotowano ciężkich działań niepożądanych lub działań niepożądanych prowadzących do rezygnacji z udziału w badaniu. Odnotowane działania niepożądane były zwykle łagodne w nasileniu (stopień 1.), a nieliczne były prawdopodobnie związane ze stosowanym leczeniem. Najczęściej występującymi i prawdopodobnie związanymi ze stosowanym leczeniem działaniami niepożądanymi były: nudności i bóle głowy. Odnotowano również łagodne objawy odstawienia opiatów oraz objawy intoksykacji w fazie koadministracji leków. Niekonieczne było również dostosowywanie dawek metadonu lub połączenia buprenorfiny z naloksonem podczas terapii lekami przeciwwirusowymi. Podsumowując, leki przeciwwirusowe mogą być stosowane wraz z leczeniem podtrzymującym metadonem lub połączeniem buprenorfiny z naloksonem, zalecany jest jednak monitoring pacjentów ze względu na występowanie różnic indywidualnych.

Luo et al. 2012 [202], NCT01275599 [203]

Badanie kliniczne I fazy, przeprowadzone bez zamaskowania i bez grupy kontrolnej. Wzięło w nim udział 19 uczestników poddanych terapii podtrzymującej połączeniem buprenorfiny z naloksonem. Głównym celem badania było określenie wpływu terapii telaprewirem (lekiem przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu C) na właściwości farmakokinetyczne buprenorfiny w produkcie łączonym buprenorfina/nalokson u osób z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C. Badanie składało się z III etapów:

- I etap: 14-dniowy okres początkowy (stosowanie produktu łączonego buprenorfina/nalokson w stabilnej dawce podtrzymującej),

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



- II etap: 7-dniowy okres terapii produktem łączonym buprenorfina/nalokson i telaprewirem,
- III etap: 31 dniowy okres obserwacji (dalsze stosowanie produktu łączonego buprenorfina/nalokson).

Uczestnicy badania przyjmowali telaprewir w dawce 750 mg co 8 godzin w trakcie 7 dni. Z kolei produkt łączony buprenorfina/nalokson w postaci tabletek lub filmu podjęzykowego w proporcji 4:1 stosowany był przez cały okres badania. Uczestnicy mogli przyjmować maksymalnie 24 mg/dobę/ 6 mg/dobę produktu łączonego buprenorfina/nalokson. Dawka leku pozostawała na niezmiennym poziomie w okresie terapii telaprewirem. Na dalszym etapie badania dawka produktu łączonego buprenorfina/nalokson mogła ulec zmianie. W trakcie badania uczestnicy nie mogli stosować: kokainy, amfetaminy, metylenodioksymetamfetaminy, barbituranów, benzodiazepin, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, metadonu, opiatów (z wyjątkiem buprenorfiny) lub innych substancji uzależniających (z wyjątkiem marihuany), uznanych przez badaczy i sponsorów badania za niedozwolone. Uczestnicy zostali również zobowiązani do przerwania stosowania terapii ziołowych, przyjmowania suplementów diety, witamin, jedzenia grejpfrutów lub picia soku grejpfrutowego, pomarańczowego, jabłkowego oraz spożywania alkoholu lub napojów zawierających alkohol. Uczestnicy nie powinni spożywać więcej niż pięć 240 ml napojów zawierających kofeinę w ciągu dnia w fazie przesiewowej oraz powinni całkowicie je wykluczyć w trakcie trwania badania. Oceny profilu bezpieczeństwa dokonano w każdym z trzech etapów badania. Przed ukończeniem badania 6 osób (31,6%*) zrezygnowało z zastosowanej terapii, w przypadku 4 uczestników stwierdzono pozytywny wynik testu na obecność narkotyków, natomiast 2 uczestników wycofało zgodę na udział w badaniu, co najmniej 1 dawkę telaprewiru przyjęło 16 uczestników.

W trakcie badania nie odnotowano żadnego ciężkiego lub poważnego działania niepożądanego oraz rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi w trakcie terapii telaprewirem oraz produktem łączonym buprenorfina/nalokson oraz okresu obserwacji były: ból głowy (4/16) oraz nudności i dyskomfort w okolicy brzucha (2/16). W trakcie pierwszych 14 dni badania (faza wstępna) odnotowano również 5 przypadków bólu głowy oraz 2 przypadki wystąpienia nudności. Większość stwierdzonych działań niepożądanych była łagodna w nasileniu. Jedyne działania niepożądane o umiarkowanym stopniu nasilenia jakie odnotowano w trakcie badania to ból zęba raportowany u 1 uczestnika w okresie początkowym oraz ból w okolicy pachy i egzema, która przyjęła następnie postać łagodnej wysypki stwierdzone u 1 uczestnika w okresie terapii skojarzonej oraz w trakcie dalszego okresu obserwacji. Wszystkie odnotowane działania niepożądane ustąpiły po zakończeniu badania. U 1 z uczestników w 1. dniu badania stwierdzono działania niepożądane przemawiające za wycofaniem go z badania (uderzenia gorąca, nadmierne pocenie się oraz nudności – wszystkie objawy w łagodnym stopniu nasilenia). Zdecydowano jednak o zwiększeniu dawki produktu łączonego buprenorfina/nalokson z 12

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



mg/dobę/ 3 mg/dobę do 16 mg/dobę/ 4 mg/dobę i następnie do 18 mg/dobę/ 4,5 mg/dobę, co spowodowało ustąpienie wszelkich działań niepożądanych do zakończenia badania. Na podstawie przeprowadzonej oceny można wnioskować o dobrym profilu bezpieczeństwa terapii produktem łączonym buprenorfina/nalokson i lekiem przeciwwirusowym telapenwir, który nie wpłynął negatywnie na częstość występowania objawów odstawienia oraz ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych. Wyniki badania wykazały również brak konieczności dostosowania dawki produktu łączonego buprenorfina/nalokson w trakcie terapii telapewirem.

Bruce et al. 2009 [204], Bruce et al. 2011 [205]

Badanie było nierandomizowanym badaniem klinicznym przeprowadzonym bez zamaskowania, do którego włączono 12 uczestników z negatywnym wynikiem testu na obecność wirusa HIV, poddanych terapii produktem łączonym buprenorfina/nalokson w stałej dawce w okresie co najmniej 3 tygodni przed rozpoczęciem badania. Celem badania była ocena wpływu terapii lekami przeciwwirusowymi typranawirem i rytonawirem na właściwości farmakokinetyczne, w tym na metabolity glukuronidowe buprenorfiny w produkcie łączonym buprenorfina/nalokson. Wszyscy uczestnicy z wyjątkiem jednego przyjmowali 16 mg/dobę buprenorfiny w produkcie łączonym buprenorfina/nalokson (jeden uczestnik przyjmował buprenorfinę w produkcie łączonym buprenorfina/nalokson w dawce 24 mg/dobę), dodatkowo uczestnicy przez co najmniej 7 dni po dokonaniu oceny początkowej przyjmowali dwa razy dziennie typranawir oraz rytonawir w dawkach wynoszących odpowiednio: 500 mg i 200 mg. W trakcie badania oceniano również profil bezpieczeństwa obu terapii stosowanych w tym samym czasie. Badanie ukończyło 10 uczestników, ponieważ 2 osoby zrezygnowały z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych: drętwienia okolicy ust oraz zamroczenia u jednej osoby i wzrostu stężenia aminotransferaz wątrobowych u drugiej osoby. Wspomniane działania niepożądane spowodowane były prawdopodobnie działaniem leków przeciwwirusowych i ustąpiły po zaprzestaniu ich stosowania. Wyniki badania wskazują, że nie ma potrzeby modyfikować dawki produktu łączonego buprenorfina/nalokson w trakcie leczenia typranawirem i rytonawirem, aczkolwiek stwierdzono redukcję stężenia leków przeciwwirusowych w trakcie terapii produktem łączonym buprenorfina/nalokson. Z powyższych względów należy zachować ostrożność podczas równoczesnego stosowania obu leków, aby nie zmniejszyć skuteczności klinicznej leków przeciwwirusowych.

Bruce et al. 2013 [206], NCT00858962 [207]

Badanie było nierandomizowanym badaniem klinicznym, przeprowadzonym bez zamaskowania, do którego włączono 12 uczestników uzależnionych od opiatów oraz z negatywnym wynikiem testu na obecność wirusa HIV, poddanych terapii podtrzymującej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w stałej dawce w trakcie 3 tygodni poprzedzających badanie. Celem badania była ocena wpływu leku przeciwwirusowego raltegrawir na właściwości farmakokinetyczne produktu łączonego buprenorfina/nalokson oraz ocena profilu bezpieczeństwa równoczesnego stosowania obu terapii.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Wszyscy uczestnicy z wyjątkiem 2 osób przyjmowali produkt łączony buprenorfina/nalokson w dobowej dawce 16 mg/ 4 mg, 1 uczestnik przyjmował dobową dawkę 24 mg/ 6 mg, a 1 uczestnik przyjmował dobową dawkę 32 mg/ 8 mg. Dodatkowo, uczestnicy badania przez 6 lub 7 dni byli poddani terapii raltegrawirem w dawce 400 mg stosowanej dwa razy dziennie. W trakcie badania nie odnotowano żadnego przypadku wystąpienia ciężkich działań niepożądanych oraz rezygnacji z udziału w badaniu wywołanych działaniami niepożądanymi. Do oceny nasilenia objawów odstawienia wykorzystano Skalę Odstawienia Opiatów: Obiektywną (ang. *Objective Opioid Withdrawal Scale*, OOWS) oraz Subiektywną (ang. *Subjective Opioid Withdrawal Scale*, SOWS), jak również Skalę Oceny Przedawkowania Opiatów (ang. *Overdose Assessment Scale*, OOAS). Oceny przy użyciu każdej ze skal dokonywano każdego dnia badania w godzinach porannych przed przyjęciem analizowanych terapii. W trakcie badania u 7 uczestników odnotowano 12 działań niepożądanych. Spośród 12 działań niepożądanych 9 utrzymywało się w trakcie 1. dnia i nie wymagało zastosowania żadnej dodatkowej terapii: zawroty głowy (n=2), nudności (n=2), ból prawej dolnej partii brzucha, ból pleców, ból głowy, ból stawów oraz uderzenia gorąca/zimna (n=1). Działania niepożądane takie jak: ból zęba, objawy przeziębienia (utrzymujące się po zakończeniu badania) oraz zmęczenie utrzymywały się dłużej niż 1 dzień. U 11 z 12 osób nie stwierdzono istotnych statystycznie ($p>0,05$) zmian w wynikach poszczególnych skal wykorzystanych w badaniu. W przypadku 1 uczestnika w 2. dniu stosowania raltegrawiru stwierdzono wzrost wyników Skali Oceny Obiektywnej, jak i Subiektywnej Odstawienia Opiatów. Uczestnik skarżył się na skurcze brzucha, niepokój, uderzenia gorąca oraz zimna, jak i nadmierne pocenie. Wszystkie objawy ustąpiły samoistnie po 24 godzinach, bez konieczności zmiany dawkowania produktu łączonego buprenorfina/nalokson. Wyniki badania wskazują na brak istotnych statystycznie ($p>0,05$) interakcji między produktem łączonym buprenorfina/nalokson i lekiem przeciwwirusowym raltegrawir, które wpływałyby na właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne obu leków oraz na ich stabilny profil bezpieczeństwa niewymagający modyfikowania dawki któregośkolwiek z leków.

Gruber et al. 2012 [208]

W badaniu uwzględniono i porównano wyniki dwóch badań klinicznych przeprowadzonych bez zamaskowania. Oba badania miały na celu ocenę wpływu terapii przeciwwirusowej za pomocą inhibitorów proteazy darunawiru - rytonawiru oraz fosamprenawiru - rytonawiru na właściwości farmakokinetyczne produktu łączonego buprenorfina/nalokson stosowanego w leczeniu uzależnienia od opiatów u uczestników, u których stwierdzono negatywny wynik testu na obecność wirusa HIV. W jednym badaniu terapię produktem łączonym buprenorfina/nalokson stosowano równocześnie z darunawirem i rytonawirem podawanych w dawkach 800 mg/dobę i 100 mg/dobę (N=11), natomiast w drugim badaniu terapię produktem łączonym buprenorfina/nalokson stosowano równocześnie z fosamprenawirem i rytonawirem podawanych w dawkach 1 400 mg/dobę i 200 mg/dobę (N=10). W sumie do obu badań włączono 21 uczestników, z których 16 przyjmowało produkt łączony

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



buprenorfina/nalokson w dawce równiej 16 mg/dobę/ 4 mg/dobę, która nie ulegała zmianie w okresie co najmniej 2 tygodni przed włączeniem do badania, w przypadku 5 uczestników odpowiednią kontrolę stanu klinicznego uzyskano przy niższej dawce leku. Grupy kontrolne tworzyli zdrowi ochotnicy (nieuzależnieni od opioidów) przyjmujący leki przeciwwirusowe darunawir - rytonawir (N=11) i fosamprenawir - rytonawir (N=10). Czas trwania terapii w obu badaniach wynosił 15 dni. W ocenie objawów odstawienia w obu badaniach wykorzystano powszechnie stosowane w praktyce klinicznej skale, między innymi Obiektywną Skalę Odstawienia Opiatów (ang. *Objective Opioid Withdrawal Scale*, OOWS), której wynik równy co najmniej 3 punktom wskazywał na obecność objawów zespołu odstawienia w umiarkowanym stopniu nasilenia oraz Skróconą Skalę Oceny Stanu Psychicznego (ang. *Mini-Mental State Examination*, MMSE), której wynik poniżej 24 punktów wskazywał na upośledzenie zdolności poznawczych. Zaobserwowane objawy odstawienia i działania niepożądane były odnotowywane, a następnie oceniano stopień ich nasilenia. W obu badaniach oceny objawów odstawienia i profilu bezpieczeństwa dokonano przed jak i po zastosowaniu terapii lekami przeciwwirusowymi. Analiza wykazała, iż terapia darunawirem z rytonawirem oraz fosamprenawirem z rytonawirem nie spowodowały istotnych statystycznie ($p>0,05$) zmian w stężeniu ocenianych leków w surowicy krwi, nasilenia objawów zespołu odstawienia (Obiektywna Skala Odstawienia Opiatów: $0,0 \pm 0,0$ [SE]) oraz wystąpienia zaburzeń funkcji poznawczych (Krótka Skala Oceny Stanu Psychicznego >24). Nie wykazano również istotnych statystycznie ($p>0,05$) zmian w odniesieniu do wyników badania elektrokardiograficznego czy wskaźników laboratoryjnych takich jak poziom aminotransferazy alaninowej oraz asparaginowej. W badaniu nie stwierdzono również istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic pomiędzy częstością występowania działań niepożądanych, zarówno przed jak i po zastosowaniu leczenia inhibitorami proteazy, jak również w porównaniu do grupy kontrolnej. Zatem, na podstawie przedstawionych wyników można wnioskować o stabilnym profilu bezpieczeństwa terapii za pomocą produktu łączonego buprenorfina/nalokson, do której dodano leczenie inhibitorami proteazy (darunawiru lub fosamprenawiru w połączeniu z rytonawirem). Należy również dodać, iż stężenia inhibitorów proteazy mieściły się w zakresie odpowiedniej dla każdego normy terapeutycznej. Powyższe wyniki wskazują na brak konieczności dostosowywania dawek analizowanych leków u osób zakażonych wirusem HIV poddających się leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów za pomocą produktu łączonego buprenorfina/nalokson.

7.3. Podsumowanie dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) oszacowano w grupie 497 uczestników uzależnionych od opiatów leczonych w ramach badań klinicznych. Ocenę profilu bezpieczeństwa uzupełniają dane pochodzące z badań klinicznych dotyczących profilu bezpieczeństwa stosowania buprenorfiny, w sumie od 3 214 uczestników uzależnionych od opiatów, leczonych buprenorfiną w dawkach stosowanych w terapii uzależnień od

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



opiatów [196].

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem, podczas podstawowych badań klinicznych, były zaparcia i objawy zazwyczaj związane z odstawieniem narkotyku (tj. bezsenność, ból głowy, nudności, zwiększona potliwość i ból). Niektóre przypadki napadów drgawkowych, wymiotów, biegunki i podwyższonych wyników badań czynności wątroby były uznawane za poważne [194], [195], [197]. Innymi częstymi działaniami niepożądanymi wywoływanymi przez produkty lecznicze Suboxone® lub Subutex® w trakcie badań klinicznych były: bóle podbrzusza, bóle pleców, zakażenie, osłabienie, nieżyt nosa, niepokój i depresja [198]. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym w okresie rejestracyjnym, niewystępującym w badaniach klinicznych, był obrzęk obwodowy [196], [197].

Produkt leczniczy Suboxone® może wywoływać ciężkie działania niepożądane, takie jak: zaburzenia oddychania, bezsenność, zawroty głowy i zaburzenia koordynacji, uzależnienie, zaburzenia wątroby, reakcje alergiczne, zespół abstynencyjny, spadek ciśnienia krwi [197]. Z tego względu produktu leczniczego Suboxone® nie należy podawać osobom, u których może występować nadwrażliwość (alergia) na buprenorfina, nalokson lub którykolwiek składnik leku, u osób z ciężką niewydolnością oddechową (zaburzenia oddychania), ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, z ostrym zatruciem alkoholowym (nadmierne spożycie alkoholu) lub z *delirium tremens* (choroba wywołana przez odstawienie alkoholu) [195].

Dotychczas zgromadzone dane wskazują na skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania buprenorfiny lub połączenia buprenorfiny z naloksonem w I linii leczenia uzależnienia od opiatów, również w ramach praktyki klinicznej [199]. Należy jednak zachować ostrożność w ich stosowaniu, ponieważ wchodzi one w interakcje z niektórymi lekami (np. erytromycyną, ketokonazolami, inhibitorami proteazy HIV (rytonawir, sakwinawir, indinawir), fenobarbitem, karbamazepiną, fenytoiną) [199], [200], [201]. Szczególnie niebezpieczne jest stosowanie buprenorfiny lub połączenia buprenorfiny z naloksonem z lekami o charakterze depresantów ośrodkowego układu nerwowego np. benzodiazepinami, innymi środkami uspokajającymi, alkoholem [199], [200]. Natomiast, nie stwierdzono interakcji produktu łączonego buprenorfina/nalokson z lekami przeciwwirusowymi takimi jak: telapenwir (lek przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu C) [202], typranawir – rytonawir [204]-[205], raltegrawir [206] oraz darunawir - rytonawirem lub fosamprenawir – rytonawir [208] (lek przeciw wirusowi HIV). Dodatkowo, w badaniach nie stwierdzono konieczności modyfikacji dawek analizowanych leków, jakkolwiek ostrożność jest wskazana ze względu na różnice międzyosobnicze.

Oba produkty lecznicze: Suboxone® lub Subutex® wywołują również uzależnienie, jeśli są stosowane przewlekłe. Jednak, zespół odstawienia przebiega łagodniej niż w przypadku pełnych agonistów receptorów opioidów [198]. Produkt leczniczy Suboxone® zawiera dodatkowo nalokson, który

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



zmniejsza prawdopodobieństwo wykorzystania leku w sposób niezgodny ze wskazaniem, ponieważ wywołuje on natychmiastowo objawy odstawienia opiatów po zastosowaniu pozajelitowym przez osoby uzależnione [198], [199].

Podsumowując, połączenie buprenorfiny z naloksonem jest bezpieczna i dobrze tolerowana w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów.

8. Opracowania (badania) wtórne

8.1. Wstęp

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 31 opracowań (badań) wtórnych dotyczących zastosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych, u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie. Opracowania (badania) wtórne, do których nie udało się dotrzeć, opisano w oparciu o abstrakty. Jeśli abstrakty również były niedostępne – opracowania wykluczono z analizy. Odnaleziono i omówiono w ramach niniejszego opracowania:

- 25 przeglądów systematycznych opisanych w referencjach [209]-[227],
- 6 raportów HTA opisanych w referencjach [233]-[238].

Zestawienie opracowań (badań) wtórnych (ich charakterystyka oraz najważniejsze wyniki i wnioski) znajduje się w Aneksie do niniejszego opracowania.

8.2. Podsumowanie wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych

W ramach niniejszej analizy klinicznej odnaleziono wszystkie badania uwzględnione w opracowaniach (badaniach) wtórnych opisanych w referencjach [209]-[238], dotyczące porównania połączenia buprenorfiny z naloksonem względem omawianych komparatorów (technologii opcjonalnych: metadon, buprenorfina, placebo) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych, u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie. Wszystkie odnalezione badania włączono do niniejszego przeglądu systematycznego jako badania potencjalnie przydatne do analizy klinicznej. Spośród nich z dużą starannością wyekstrahowano te, które zapewniały największą możliwą homogeniczność analizowanych populacji pacjentów oraz metod badawczych.

Wnioski Autorów opracowań (badań) wtórnych wskazują na efektywność kliniczną (skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa) połączenia buprenorfiny z naloksonem lub buprenorfiny w leczeniu uzależnień od opioidów [209]-[238]. W ramach leczenia podtrzymującego połączenie buprenorfiny z naloksonem jest skuteczniejsze klinicznie od placebo i klonidyny oraz porównywalnie skuteczne klinicznie jak metadon i buprenorfina [211], [212], [213], [215], [216], [219], [220], [221], [222], [233], [234], [235], [236], [224], [225], [226], [227], [231], [246], [247], [248], [249]. Połączenie buprenorfiny z naloksonem wykazuje skuteczność kliniczną zarówno w formie leczenia podtrzymującego, jak i detoksyfikacji, u młodzieży w wieku 15-21 lat uzależnionej od narkotyków

opiodowych [209]-[210]. Połączenie buprenorfiny z naloksonem wykazuje również słabsze właściwości uzależniające w porównaniu do metadonu [216], [220], a jego stosowanie wiąże się z mniejszym ryzykiem przedawkowania oraz z wystąpieniem słabszych objawów odstawienia [211], [213], [222], [233]. Działanie połączenia buprenorfiny z naloksonem jest długotrwałe, a dodanie naloksonu zapobiega przyjmowaniu narkotyków drogą dożylną [222]. Z tego względu stosowanie połączenia buprenorfiny z naloksonem w ramach podstawowej opieki zdrowotnej jest bezpieczne i skuteczne klinicznie [211], [232]. Zastosowanie produktu łączonego buprenorfina/nalokson jest również wygodniejsze i łatwiejsze w dla pacjentów i lekarzy, ponieważ można go przyjmować rzadziej (kilka razy w tygodniu) [213], [216], [219], [220], [222].

Połączenie buprenorfiny z naloksonem jest bezpieczne i dobrze tolerowana przez pacjentów [209]-[210], [222], [236], dlatego lek może być stosowany w czasie ciąży [226], [230], [232]. Działania niepożądane są zwykle łagodne lub umiarkowane w nasileniu [236]. Uwagę należy jednak zwrócić na: nieprawidłowości w próbach wątrobowych, ryzyko spontanicznego poronienia i zespołu abstynencyjnego u noworodków oraz reakcje alergiczne [236], [235]. W zakresie analizy profilu bezpieczeństwa buprenorfina, połączenie buprenorfiny z naloksonem oraz metadon są również porównywalne [220], [232], [234]. Należy jednak podkreślić ryzyko zatrucia u dzieci ze względu na coraz powszechniejsze stosowanie leków w warunkach domowych, gdzie dzieci mają do nich dostęp [229].

Leczenie farmakologiczne uzależnienia od narkotyków/ leków opioidowych powinno być połączone z interwencją psychospołeczną, taką jak: opieka psychiatryczna, psychoterapia, poradnictwo, pomoc opieki społecznej, ponieważ zwiększa ona odsetek osób, które zaprzestały stosowania opioidów oraz zwiększa prawdopodobieństwo wytrwania w abstynencji [212], [217]-[218], [232]. Leczenie farmakologiczne uzależnienia zmniejsza nie tylko spożycie nielegalnych substancji, ale również redukuje ryzyko wchodzenia w konflikt z prawem [228].

Z powyższych względów połączenie buprenorfiny z naloksonem jest rekomendowane do stosowania przez światowe agencje oceny technologii medycznych: CEDAC [234], CADTH [237], AWMSG i NICE [233] w leczeniu uzależnienia od opioidów, zwłaszcza u osób, u których podawanie metadonu jest przeciwwskazane (np. ciężarne kobiety, osoby z poważnymi schorzeniami współistniejącymi, z wydłużonym odstępem QT w badaniu EKG, z nadwrażliwością na metadon) [214], [215], [234]. Rekomendowana dawka buprenorfiny wynosi 4 mg/dobę i można ją stopniowo zwiększać zależnie od potrzeb pacjentów do 24 mg/dobę [234].

Podsumowując, połączenie buprenorfiny z naloksonem stanowi nową, wartościową opcję terapeutyczną dla dorosłych i młodzieży uzależnionych od opioidów, a korzyści zdrowotne

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



wynikające z jego stosowania przeważają nad potencjalnym ryzykiem związanym z wystąpieniem działań niepożądanych.

W ramach przeglądu opracowań (badań) wtórnych nie omawiano przeglądów systematycznych dotyczących porównania buprenorfiny i metadonu (Mattick et al. 2008 [256], Mattick et al. 2014 [257], Connock et al. 2007 [258]), ponieważ zostały one szczegółowo omówione w rozdziale 5.6. niniejszej analizy. Co więcej, należy zaznaczyć, że porównanie efektywności klinicznej buprenorfiny z metadonem nie stanowi ocenianej technologii wnioskowanej, a jest jedynie uzupełnieniem porównania produktu łączonego buprenorfina/nalokson z metadonem w zakresie podstawowych ocenianych w ramach analizy klinicznej punktów końcowych.

9. Dyskusja

Celem niniejszego opracowania była ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych, u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów (technologii opcjonalnych): placebo, buprenorfiny, metadonu.

Uzależnienie jest złożoną chorobą ośrodkowego układu nerwowego, charakteryzującą się natrętnym, niekiedy niekontrolowanym dążeniem do użycia substancji uzależniającej (głód narkotykowy), jej poszukiwaniem i dążeniem do zdobycia za wszelką cenę oraz używaniem, mimo poważnych zagrożeń dla zdrowia i życia (np. w wyniku zakażeń wirusowych). Zaburza ono funkcjonowanie człowieka w podstawowych sferach życia [437], [438]. Wśród użytkowników najbardziej rozpowszechnionych w Polsce substancji psychoaktywnych dominują osoby młode (w wieku 15-34 lat) [453]. Wyniki badań wskazują, że w latach 1992–2003 liczba uczniów, którzy stosowali narkotyki w ciągu ostatniego roku systematycznie wzrastała z 5% do 24%, w 2008 i 2010 roku odsetki osób deklarujących kontakt z narkotykami zmniejszyły się do 15% oraz 16% i utrzymały się na podobnym poziomie w roku 2013 (18%) [491]. Natomiast, problemowe stosowanie opioidów w Unii Europejskiej oszacowano na 0,4% populacji, co odpowiada około 1,3 miliona osób w wieku 15-64 lat problemowo używających opioidów w 2012 roku [452]. **W skali świata i Europy szacuje się, że odpowiednio 4 i 5 przypadków zgonów na 100 000 osób spowodowanych jest nielegalnym stosowaniem narkotyków** [442]. W Europie średni wskaźnik umieralności wskutek przedawkowania w 2012 roku wyniósł 17 zgonów na milion osób w wieku 15-64 lat [452]. W ciągu ostatnich kilku lat w Polsce trend zgonów z powodu narkotyków jest w miarę stabilny, w 2008 roku odnotowano 214 przypadków zgonów, w 2009 roku – 244 przypadki, w 2010 roku – 261 przypadków, a w 2011 roku – 285 przypadków [450], [453].

Leczenie uzależnienia od opioidów jest możliwe i skuteczne, pod warunkiem właściwego doboru metody leczenia [444]. Dobrze prowadzone leczenie substytucyjne pozwala praktycznie wykluczyć poważne (wymagające hospitalizacji) przypadki przedawkowania, a tym samym zmniejszyć około 3–4-krotnie śmiertelność w tej grupie osób, do poziomu stwierdzanego w populacji ogólnej (z 87/100 000 rok do 17/100 000 rok) [441]. **Celem leczenia substytucyjnego jest zastąpienie narkotyków lekami działającymi agonistycznie w stosunku do receptora opioidowego, ale o znacznie korzystniejszych właściwościach farmakologicznych i farmaceutycznych** [439], ponieważ leki stosowane w ramach terapii cechuje mniejsze działanie euforyzujące, długi okres działania oraz są czyste chemicznie i biologicznie [438], [440]. **Leczenie substytucyjne jest jedną z najlepiej opracowanych i opisanych naukowo metod stosowanych w medycynie, a pozytywne**

wyniki uważa się za dowiedzione i niepodważalne [438], [441]. Podstawowymi lekami stosowanymi w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów są obecnie metadon i buprenorfina (w Polsce metadon jest podstawowym środkiem substytucyjnym [462]) [215]. Oba leki bywają jednak stosowane niezgodnie z zaleceniami leczenia, co może prowadzić nawet do przedawkowania. Z powyższych względów konieczne staje się wprowadzenie nowych leków umożliwiających skuteczne leczenie uzależnienia, z jak najmniejszymi objawami odstawienia zniechęcającymi do terapii oraz z uwzględnieniem bezpieczeństwa i wygody osób uzależnionych, które mogłyby prowadzić terapię częściowo w warunkach domowych pod kontrolą lekarza z ośrodka podstawowej opieki zdrowotnej. Potencjalnie takim lekiem może być produkt łączony: buprenorfina/nalokson (produkt leczniczy Suboxone®). Buprenorfina jest częściowym agonistą receptorów opioidowych, który wiąże się odwracalnie z receptorami μ oraz κ w mózgu. Uważa się, że wolno odwracalne wiązanie z receptorami może zminimalizować potrzebę przyjmowania narkotyków przez osoby od nich uzależnione. Natomiast, nalokson jest antagonistą receptorów opioidowych μ , podawany doustnie lub podjęzykowo osobom doświadczającym opioidowych objawów abstynencyjnych wykazuje niewielki efekt farmakologiczny z powodu jego prawie całkowitego metabolizmu pierwszego przejścia. Jednak, w przypadku stosowania dożylnego u osób uzależnionych od opioidów, nalokson wywołuje wyraźne działanie antagonistyczne w stosunku do opioidów oraz zespół abstynencyjny, zniechęcając w ten sposób do jego dożylnego stosowania. Z tego względu nalokson dodano do produktu leczniczego Suboxone®, żeby zniechęcić do niezgodnego z zaleceniami lekarskimi przyjmowania buprenorfiny [194].

W celu oceny efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa) połączenia buprenorfiny z naloksonem stosowanego w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie, przeprowadzono przeszukanie medycznych baz danych. W wyniku przeglądu medycznych baz danych odnaleziono 2 randomizowane badania kliniczne, w których bezpośrednio porównywano połączenie buprenorfiny z naloksonem względem placebo: w I linii leczenia [1]-[2a] oraz w II linii leczenia u osób leczonych wcześniej metadonem [91]-[92], w analizowanym wskazaniu. Powyższe badania według klasyfikacji doniesień naukowych były badaniami eksperymentalnymi z randomizacją (podtyp IIA); badanie [1]-[2a] jest badaniem typu *superiority*, natomiast w przypadku badania [91]-[92] brak informacji jakiego jest typu. **W skali GRADE ich metodyka została oceniona wysoko, a w skali Jadad badania uzyskały 4 punkty** (ze względu na brak opisu randomizacji). W badaniu [1]-[2a] bezpośrednio porównywano połączenie buprenorfiny z naloksonem, nie tylko względem placebo, ale również względem buprenorfiny. W trakcie przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano również drugie randomizowane badanie kliniczne [93], w którym bezpośrednio porównywano produkt łączony buprenorfina/nalokson względem buprenorfiny, tym razem w II linii leczenia u osób leczonych wcześniej buprenorfiną. Jest to jednak badanie nieopublikowane, a jego wyniki odnaleziono jedynie na

stronie rejestru badań klinicznych. Według klasyfikacji doniesień naukowych jest to badanie eksperymentalne z randomizacją (podtyp IIA), brak informacji jakiego jest typu (*superiority* czy *non-inferiority*), **w skali GRADE jego metodykę oceniono wysoko, a w skali Jadad badanie uzyskało 4 punkty** ze względu na brak opisu randomizacji. Przeszukanie medycznych baz danych umożliwiło również identyfikację badań klinicznych, w których bezpośrednio porównywano połączenie buprenorfiny z naloksonem względem metadonu: 6 randomizowanych badań [3]-[5], [6], [7]-[8], [9]-[14], [15]-[16], [17]-[18] oraz 2 nierandomizowane badania [87], [88] w I linii leczenia i 1 randomizowane badanie [91]-[92] w II linii leczenia. W badaniu [91]-[92] porównywano połączenie buprenorfiny z naloksonem względem metadonu oraz placebo. Powyższe badania według klasyfikacji doniesień naukowych są badaniami eksperymentalnymi z randomizacją (podtyp IIA) [3]-[5], [6], [7]-[8], [9]-[14], [15]-[16], [17]-[18] lub bez randomizacji (podtyp IIC) [87], [88], badania [3]-[5], [6], [7]-[8] są badaniami typu *non-inferiority*, natomiast w przypadku badań [9]-[14], [15]-[16], [17]-[18], [87], [88], [91]-[92] brak informacji jakiego są typu. **W skali GRADE metodykę badań** [3]-[5], [6], [91]-[92] **oceniono wysoko, badań** [7]-[8], [9]-[14], [15]-[16], [17]-[18] - **jako średnią, a badań** [87], [88] - **nisko**, natomiast, **w skali Jadad badania** [3]-[5], [6] **uzyskały 5 punktów, badanie** [91]-[92] - **4 punkty** (brak opisu metody randomizacji), **badania** [9]-[14], [15]-[16], [17]-[18] - **2 punkty** (brak podwójnego zamaskowania), **badanie** [7]-[8], - **2 punkty** (brak opisu metody randomizacji i brak podwójnego zamaskowania). **Badania** [87], [88] **oceniono w skali NOS jako wiarygodne.**

Ponadto, w ramach przeglądu medycznych baz danych odnaleziono 18 randomizowanych badań klinicznych, w których porównywano połączenie buprenorfiny z naloksonem w różnych schematach terapeutycznych w analizowanym wskazaniu: [19]-[30], [31]-[32], [33]-[40], [41]-[49], [50]-[51], [52]-[54], [55]-[57], [58], [59]-[60], [61]-[66], [67]-[68], [69]-[71], [72]-[74], [75]-[76], [77]-[78], [79], [80]-[81], [89] i 2 badania nierandomizowane [97], [98] w I linii leczenia w populacji ogólnej oraz 3 randomizowane badania kliniczne [82]-[83], [84], [85]-[86] w I linii leczenia w populacji osób zakażonych wirusem HIV. Powyższe badania według klasyfikacji doniesień naukowych są badaniami eksperymentalnymi z randomizacją (podtyp IIA) lub bez randomizacji (podtyp IIC); badania: [33]-[40], [50]-[51], [69]-[71], [79] są badaniami typu *superiority*, badania: [31]-[32], [58] są typu *non-inferiority*, a w przypadku badań: [19]-[30], [41]-[49], [52]-[54], [55]-[57], [59]-[60], [61]-[66], [67]-[68], [72]-[74], [75]-[76], [77]-[78], [80]-[81], [89], [82]-[83], [84], [89] brak informacji jakiego są typu. **W skali GRADE metodykę badań:** [31]-[32], [52]-[54], [55]-[57], [59]-[60] **oceniono wysoko, badań:** [19]-[30], [33]-[40], [41]-[49], [50]-[51], [58], [61]-[66], [67]-[68], [69]-[71], [72]-[74], [75]-[76], [77]-[78], [79], [80]-[81], [89], [82]-[83], [84], [85]-[86] - **jako średnią, a badań** [89], [90] - **nisko. W skali Jadad badanie** [31]-[32] **uzyskało 5 punktów, badanie** [55]-[57] - **4 punkty** (brak opisu metody randomizacji), **badania:** [19]-[30], [41]-[49], [50]-[51], [52]-[54], [59]-[60], [67]-[68], [69]-[71], [75]-[76], [79], [82]-[83] - **3 punkty** (brak opisu metody

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



randomizacji: [52]-[54], [59]-[60], brak zamaskowania: [19]-[30], [41]-[49], [50]-[51], [67]-[68], [69]-[71], [75]-[76], [79], [82]-[83], brak opisu metody zamaskowania: [52]-[54], [59]-[60]), **badania**: [33]-[40], [58], [61]-[66], [72]-[74], [77]-[85], [87]-[88], [89], [84], [85]-[86] - **2 punkty** (brak opisu metody randomizacji i brak podwójnego zamaskowania). **Badania** [89], [90] **oceniono w skali NOS jako wiarygodne.**

W badaniach klinicznych z zastosowaniem połączenia buprenorfiny z naloksonem analizowana populacja objęła dorosłych i młodzież powyżej 15. roku życia, u których zdiagnozowano uzależnienie od opioidów w oparciu o kryteria DSM-IV, i którzy wyrazili zgodę na leczenie substytucyjne (medyczne, społeczne oraz psychologiczne) uzależnienia od narkotyków lub leków opioidowych. **Zatem, badana populacja odpowiada docelowej populacji osób, które mogą odnieść największe korzyści ze stosowania produktu łączonego buprenorfina/nalokson, a jej reprezentatywność oceniono wysoko.** Efektywność kliniczną leku oceniano również w subpopulacjach: osób zakażonych wirusem HIV w badaniach [82]-[83], [84], [85]-[86], osób młodych (w wieku 15-21 lat) w badaniu [41]-[49], osób z przewlekłym bólem w badaniach [17]-[18], [19]-[30], [69]-[71] oraz osób leczonych w więzieniu [7]-[8].

W uwzględnionych badaniach klinicznych buprenorfinę w produkcie łączonym buprenorfina/nalokson stosowano zwykle w dawkach dostosowanych do potrzeb uczestników w zakresie do maksymalnie 32 mg/dobę, przy czym wysokość maksymalnej dawki zależała od norm ustalonych w poszczególnych krajach (w Stanach Zjednoczonych dopuszczalna maksymalna dawka buprenorfiny w produkcie łączonym buprenorfina/nalokson wynosi 32 mg/dobę [196], podczas gdy w krajach europejskich, w tym w Polsce 24 mg/dobę [194]). W badaniach [1]-[2a], [3]-[5], [52]-[54], [55]-[57], [89] oceniano efektywność kliniczną leku w ustalonych dawkach. **Zatem, reprezentatywność technologii lekowej również była wysoka, ze względu na testowanie efektywności klinicznej dawek w dopuszczalnym zakresie i dostosowanie ich do potrzeb osób uzależnionych.** W badaniu [91]-[92] porównywano również skuteczność kliniczną połączenia buprenorfiny z naloksonem stosowanego w pojedynczej dobowej dawce lub w dobowej dawce podzielonej na dwie części. Lek (połączenie buprenorfiny z naloksonem i jego komparatory: buprenorfina i metadon) podawano zgodnie z zaleceniami znajdującymi się w Charakterystykach Produktów Leczniczych [194], [472], [473]. Ponadto, gdy było to możliwe w niniejszej analizie krzyżowo porównywano wszystkie analizowane w uwzględnionych badaniach klinicznych dawki połączenia buprenorfiny z naloksonem w celu wykazania potencjalnych różnic w ich efektywności klinicznej.

W badaniach oceniano istotne klinicznie punkty końcowe oraz ich surogaty (przyjęte w praktyce klinicznej, i których związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi jest dobrze udokumentowany w literaturze naukowej), m. in.: odsetek uczestników kontynuujących leczenie

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



(retencja), odsetek uczestników, którzy uzyskali negatywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność metabolitów nielegalnych opioidów (oraz innych uzależniających narkotyków lub leków), odsetek uczestników, którzy stosowali opioidy (oraz inne uzależniające substancje), odsetek uczestników, którzy rozpoczęli leczenie, odsetek uczestników, którzy odczuwali chęć sięgnięcia po opioidy (głód narkotykowy), ogólny stan zdrowia, zadowolenie uczestników z zastosowanej terapii, stosowanie się do zaleceń lekarskich, czas trwania abstynencji od nielegalnych opioidów, (oraz innych uzależniających substancji), czas trwania leczenia, czas trwania stosowania opioidów (oraz innych uzależniających substancji), odsetek uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu, średni czas pozostawania w badaniu, ryzyko nawrotu do uzależnienia, jakość życia. W analizie profilu bezpieczeństwa oceniano częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych, w tym ciężkich, poważnych działań niepożądanych i związanych z zastosowanym leczeniem oraz rezygnacji z leczenia z powodu działań niepożądanych.

Aktywne komparatory (metadon, buprenorfina) dla produktu łączonego buprenorfina/nalokson uwzględnione w niniejszym opracowaniu należą, podobnie jak analizowany lek, do leków stosowanych w terapii zastępczej (substytucyjnej) uzależnienia od opioidów. Metadon i buprenorfina stanowią obecnie podstawę leczenia substytucyjnego uzależnienia od opioidów [215]. Zgodnie z polskimi i światowymi wytycznymi praktyki klinicznej w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów zalecane są: metadon, buprenorfina oraz połączenie buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) [440], [454]-[461], [492]-[494]. Natomiast, w Polsce zgodnie z obowiązującym rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 19 października 2007 roku w sprawie szczegółowego trybu postępowania przy leczeniu substytucyjnym oraz szczegółowych warunków, które powinien spełniać zakład opieki zdrowotnej prowadzący leczenie substytucyjne, metadon jest podstawowym środkiem substytucyjnym stosowanym w ramach programu (§ 3 ust. 1) [462]. W oparciu o rekomendacje oraz ze względu na: istniejącą praktykę kliniczną w Polsce, ukierunkowane wskazania rejestracyjne leków, podobną populację docelową, przeciwwskazania, doustny sposób podawania leków, **na komparatory (technologie opcjonalne) dla produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) wybrano metadon** [473] oraz **buprenorfinę** [472] (technologie opcjonalne nie są refundowane w analizowanym wskazaniu [470]). Dodatkowo, jako komparator wybrano także **placebo** (rozumiane jako brak leczenia przyczynowego), które umożliwi wykazanie skuteczności klinicznej produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w analizowanym wskazaniu, jak również pozwoli na wiarygodną ocenę profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii.

Wyniki bezpośredniego porównania połączenia buprenorfiny z naloksonem względem placebo wyraźnie wskazują na jego istotnie statystycznie i klinicznie większą skuteczność w zakresie m.in.: otrzymania negatywnych wyników kolejnych 12 testów toksykologicznych moczu na

obecność opiatów, zredukowania nasilenia głodu narkotykowego (opiatowego), poprawy stanu ogólnego zdrowia w ocenie uczestników badania i w ocenie badaczy, a **mniejszą skuteczność** odnośnie do ryzyka nieukończenia fazy podwójnie zamaskowanej badania. **Połączenie buprenorfiny z naloksonem okazało się skuteczniejsze klinicznie od placebo w I linii leczenia [1]-[2a], jak i w II linii leczenia u osób leczonych wcześniej metadonem [91]-[92]** w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie.

Natomiast, **wyniki bezpośredniego porównania produktu łączonego buprenorfina/nalokson względem aktywnych komparatorów: metadonu lub buprenorfiny, wskazują na ich statystycznie i klinicznie porównywalną skuteczność. Bezpośrednie porównanie połączenia buprenorfiny z naloksonem względem buprenorfiny wykazało, że produkt łączony jest podobnie skuteczny** w zakresie m.in.: ryzyka nieukończenia fazy podwójnie zamaskowanej badania, otrzymania negatywnych wyników kolejnych 12 testów toksykologicznych moczu na obecność opiatów, zredukowania nasilenia głodu narkotykowego (opiatowego), poprawy stanu ogólnego zdrowia w ocenie uczestników badania i w ocenie badaczy, otrzymania pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność kokainy w I linii leczenia w analizowanym wskazaniu [1]-[2a] oraz wykazuje **większą skuteczność** w odniesieniu do odsetka odpowiedzi na leczenie i **większe ryzyko** nieukończenia badania w II linii leczenia w analizowanym wskazaniu [93]. Porównywalną skuteczność kliniczną połączenia buprenorfiny z naloksonem względem buprenorfiny potwierdziło również badanie o niższej wiarygodności [97]. Z kolei, **bezpośrednie porównanie połączenia buprenorfiny z naloksonem względem metadonu wykazało, że produkt łączony jest podobnie skuteczny** m.in. w odniesieniu do: odsetka uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu [3], [7], [9], [15], [17], abstynencji od opioidów [3], odsetka uczestników, którzy osiągnęły negatywne wyniki 12 kolejnych testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów [3], odsetka uczestników, którzy pomyślnie przeszli fazę indukcji leczenia [3], przestrzegania zaleceń dotyczących przyjmowania leków [3], stosowania narkotyków/ leków innych od opioidów [3], kontynuacji leczenia [3], ogólnego funkcjonowania uczestników badania [3], odsetka uczestników, którzy kontynuowali udział w badaniu w fazie otwartej [3], odsetka negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność zakazanych opiatów, benzodiazepin i THC [6], nasilenia problemów związanych z uzależnieniem ocenianego za pomocą wskaźnika nasilenia uzależnienia (ASI) [6], wystąpienia ryzykownych zachowań (np. dzielenie się igłami i innym sprzętem, narkotykami z użyciem tej samej igły) [15], oceny nasilenia bólu i funkcjonowania oraz stosowania opioidów, kokainy lub innych substancji odurzających potwierdzonych wynikami testów toksykologicznych moczu [17], wpływu na funkcje poznawcze uczestników badań [87], [88]. **Połączenie buprenorfiny z naloksonem okazało się bardziej skuteczna** w zakresie: redukcji średniej liczby dni stosowania heroiny w ciągu

ostatnich 30 dni przed oceną [3], większego odsetka m.in.: uczestników, który zgłosił się do dalszego leczenia w wyznaczonych ośrodkach leczenia uzależnienia po wypuszczeniu na wolność [7], redukcji średniego czasu trwania leczenia [7], redukcji stosowania opioidów [10] i redukcji pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów [15] oraz **mniej skuteczne** w odniesieniu do: mniejszego odsetka uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu [6], [9], krótszego czasu trwania leczenia [9]-[10]. Produkt łączony buprenorfina/nalokson okazał się porównywalnie skuteczny co metadon również gdy był stosowany w II linii leczenia u osób leczonych wcześniej metadonem [91]-[92] w analizowanym wskazaniu. Porównywalną skuteczność kliniczną połączenia buprenorfiny z naloksonem względem metadonu potwierdziły badania o niższej wiarygodności (obserwacyjne) [94], [100], [103], [147], które dodatkowo wykazały przewagę produktu łączonego buprenorfina/nalokson nad metadonem w zakresie większej poprawy funkcjonowania społecznego oraz zawodowego uczestników badań, w porównaniu do uczestników poddawanych terapii metadonem powodującego nadmierną sedację [103], [147].

Dodatkowo, w ramach porównania buprenorfiny z metadonem włączono: 2 przeglądy systematyczne [239]-[240], [241] (referencja [242] dotyczy badania uwzględnionego w przeglądzie systematycznym [239]) oraz 20 badań nierandomizowanych z grupą kontrolną [243]-[271], w tym 1 badanie będące kontynuacją badania RCT [243], 3 badania nierandomizowane eksperymentalne [244]-[245], [246], [247]-[248], 5 badań obserwacyjnych prospektywnych [249], [250], [251], [252]-[257], [258] i 12 badań obserwacyjnych retrospektywnych [259], [260], [261], [262], [263], [264]-[266], [267], [268], [269], [270], [308], [309]. Porównanie buprenorfiny z metadonem uwzględniono, ponieważ połączenie buprenorfiny z naloksonem w produkcie Suboxone® ma na celu zniechęcenie do niewłaściwego (dożylnego) stosowania i nadużywania buprenorfiny wywołując objawy abstynencyjne u osób uzależnionych od heroiny, metadonu lub innych agonistów opioidów, a sam nalokson podawany podjęzykowo wykazuje niewielki lub zerowy efekt farmakologiczny [194]. Zatem, rozszerzenie porównania na badania z zastosowaniem buprenorfiny jest uzasadnione. Ponadto, porównanie to umożliwi ocenę efektywności leczenia w zakresie twardych punktów końcowych.

Porównanie buprenorfiny z metadonem (badania RCT omówione w przeglądach systematycznych [239]-[240], [241]) wykazało **istotnie statystycznie ($p<0,05$) mniejszą skuteczność kliniczną buprenorfiny względem metadonu** w zakresie mniejszego odsetka uczestników kontynuujących leczenie (retencja), zarówno przy zastosowaniu dawek leków dostosowanych do indywidualnych potrzeb uczestników badań (meta-analiza wyników 11 badań), jak i przy stosowaniu dawek ustalonych (buprenorfina w niskiej dawce 2-6 mg/dobę vs metadon w niskiej dawce <40 mg/dobę (meta-analiza wyników 3 badań); buprenorfina w niskiej dawce 2-6 mg/dobę vs metadon w umiarkowanej dawce 50-80 mg/dobę (meta-analiza wyników 3 badań)) oraz **istotnie statystycznie ($p<0,05$) mniejszą skuteczność kliniczną buprenorfiny względem metadonu** w odniesieniu do redukcji stosowania

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



opiodów przy porównaniu buprenorfina w niskiej dawce 2-6 mg/dobę vs metadon w umiarkowanej dawce 50-80 mg/dobę (1 badanie). Natomiast, **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większą skuteczność kliniczną buprenorfiny względem metadonu** wykazano w odniesieniu do redukcji stosowania opiodów przy porównaniu (buprenorfina w umiarkowanej dawce 7-15 mg/dobę vs metadon w niskiej dawce 20-35 mg/dobę; meta-analiza wyników 3 badań). **Porównywalną skuteczność ($p > 0,05$) buprenorfiny i metadonu** wykazano w odniesieniu do odsetka uczestników kontynuujących leczenie (retencja) przy zastosowaniu dawek ustalonych umiarkowanych lub wysokich (buprenorfina w umiarkowanej dawce 7-15 mg/dobę vs metadon w umiarkowanej dawce 40-85 mg/dobę, meta-analiza wyników 7 badań oraz buprenorfina w wysokiej dawce ≥ 16 mg/dobę vs metadon w wysokiej dawce > 85 mg/dobę, 1 badanie) i stosujących opiody przy zastosowaniu dawek leków dostosowanych do indywidualnych potrzeb uczestników badań (meta-analiza wyników 4 badań), jak i przy stosowaniu dawek ustalonych niskich lub umiarkowanych (buprenorfina w niskiej dawce 2-6 mg/dobę vs metadon w niskiej dawce < 40 mg/dobę, 1 badanie oraz buprenorfina w umiarkowanej dawce 7-15 mg/dobę vs metadon w umiarkowanej dawce 40-85 mg/dobę, meta-analiza wyników 4 badań), jak również odsetka uczestników stosujących substancje uzależniające takie jak: kokaina, benzodiazepiny lub popadających w konflikt z prawem. Wyniki badań bez randomizacji, w których porównywano buprenorfinę z metadonem potwierdziły **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszą skuteczność kliniczną buprenorfiny względem metadonu** w zakresie mniejszego odsetka uczestników kontynuujących leczenie (retencja) przy zastosowaniu dawek leków dostosowanych do indywidualnych potrzeb uczestników badań (meta-analiza wyników 3 badań eksperymentalnych non-RCT [244], [246], [247] oraz krótszego czasu kontynuowania leczenia (meta-analiza wyników 2 badań retrospektywnych [231], [271] i w retrospektywnym badaniu obserwacyjnym [266]) i **porównywalną skuteczność ($p > 0,05$) buprenorfiny i metadonu** w odniesieniu do odsetka uczestników kontynuujących leczenie (retencja; meta-analiza wyników 3 prospektywnych badań obserwacyjnych [249], [250], [251]) oraz odsetka uczestników stosujących substancje uzależniające (meta-analiza wyników 2 badań eksperymentalnych non-RCT [246], [247]). Wykazały one również **podobny ($p > 0,05$) odsetek zgonów** między porównywanymi grupami (prospektywne badanie obserwacyjne [255], [256], meta-analiza wyników 4 retrospektywnych badań obserwacyjnych [261], [262], [263], [269]), aczkolwiek badania [262], [263] wykazały **istotną statystycznie różnicę ($p < 0,05$) na korzyść buprenorfiny** (mniejsze ryzyko zgonu) i **podobny ($p > 0,05$) współczynnik umieralności** (retrospektywne badania obserwacyjne [264]-[265], [268], [269]), jedynie w badaniu [261] wykazano **istotną statystycznie różnicę ($p < 0,05$) na korzyść buprenorfiny** (niższy współczynnik umieralności; w badaniu uwzględniono jedynie zgony spowodowane przedawkowaniem).

Ze względu na znaczące zróżnicowanie badań klinicznych pod względem metodyki (charakterystyki populacji, dawki połączenia buprenorfiny z naloksonem lub metadonu, czasu trwania leczenia oraz

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



obserwacji, analizowanych punktów końcowych lub ich definicji) nie było możliwe przeprowadzenie meta-analizy wyników badań w celu zwiększenia ich wiarygodności. Z drugiej jednak strony, **znaczące zróżnicowanie metodyki uwzględnionych badań pozwoliło wykazać efektywność kliniczną połączenia buprenorfiny z naloksonem w różnych warunkach**: w ramach programu leczenia uzależnienia lub w ośrodku podstawowej opieki zdrowotnej [67]-[68], [82]-[83], w ośrodku pod nadzorem lub w domu bez nadzoru [50]-[51], [58], w ramach długotrwałego leczenia podtrzymującego (12 tygodni) lub krótkotrwałej detoksyfikacji (2 tygodnie) [41]-[49], stałą dawką w ramach leczenia podtrzymującego w porównaniu do stopniowo zmniejszanej dawki w ramach detoksyfikacji [69]-[71], w ramach standardowego leczenia uzależnienia lub z dodatkowymi sesjami terapii psychospołecznej [19]-[30], [59]-[60], [33]-[40], [75]-[76], [85]-[86], [84], [90], w ramach leczenia uzależnienia ze standardową lub rozszerzoną wersją poradnictwa [77]-[78], [79], z różnym dawkowaniem połączenia buprenorfiny z naloksonem [52]-[54], [55]-[57], w pojedynczej lub w podzielonej dobowej dawce [91]-[92], z bezpośrednią indukcją leku lub pośrednią indukcją leku za pomocą buprenorfiny [31]-[32], z krótkim okresem odstawiania leku (7 dni) w porównaniu z długim okresem odstawiania leku (28 dni) [61]-[66].

Celem leczenia osoby uzależnionej od narkotyków/ leków opioidowych jest wyleczenie uzależnienia, z jak najmniejszymi objawami odstawienia, które zniechęcałyby do przerwania terapii i powrotu do zagrażającemu zdrowiu, a nawet życiu nałogu, ponieważ dożylne stosowanie narkotyków, z wykorzystaniem używanych igieł lub strzykawek, wiąże się z zagrożeniem zakażenia np. wirusem HIV lub wirusem zapalenia wątroby; stosowanie narkotyków prowadzi również do innych ryzykownych zachowań seksualnych (np. przypadkowe kontakty seksualne, z wieloma partnerami, bez zabezpieczenia) lub związanych z przyjmowaniem narkotyków (ryzyko przedawkowania) czy problemów z prawem [7]-[8], [15]-[16], [41]-[49], [77]-[78], [79], [85]-[86], [95]-[96], [117]-[128], [228], [446], [448]. **Skuteczna terapia powinna również uwzględniać bezpieczeństwo i wygodę osób uzależnionych, które mogłyby prowadzić terapię częściowo w warunkach domowych pod kontrolą lekarza z ośrodka podstawowej opieki zdrowotnej**, zamiast w specjalistycznych ośrodkach (zamkniętych lub otwartych), ale zwykle wymagających codziennego odwiedzania w celu otrzymania leków pod nadzorem personelu, z czym wiąże się również niekiedy stygmatyzacja takich osób w ich otoczeniu [147], [219]. **Wyniki uwzględnionych badań klinicznych wskazują, że połączenie buprenorfiny z naloksonem spełnia powyższe kryteria**. Wyniki badań wskazują, że produkt łączony buprenorfina/nalokson skutecznie redukuje głód narkotykowy oraz objawy odstawienia opioidów, a większość uczestników badań kontynuuje terapię do jej ukończenia i po jej zakończeniu pozostaje w abstynencji od substancji uzależniających [1]-[93]. Ponadto, połączenie buprenorfiny z naloksonem jest skuteczne klinicznie w leczeniu uzależnienia w ośrodku podstawowej opieki zdrowotnej pod ograniczonym nadzorem lekarza, ponieważ pacjent leki przyjmuje samodzielnie w domu, co jest dla niego wygodniejsze i przekłada się

na większe zadowolenie z leczenia [17]-[18], [33]-[40], [50]-[51], [52]-[54], [58], [67]-[68], [77]-[78], [79], [82]-[83], [110], [140], [143]. Uwzględnione badania kliniczne potwierdziły również większą skuteczność kliniczną leczenia podtrzymującego w porównaniu do detoksyfikacji [41]-[49], [69]-[71], [104] oraz znaczącą rolę terapii psychospołecznej w leczeniu uzależnienia [19]-[30], [33]-[40], [59]-[60], [67]-[68], [75]-[76], [85]-[86], [84], [90]. Autorzy opracowań (badań) wtórnych również podkreślają, że leczenie farmakologiczne powinno być wspomagane interwencją psychospołeczną, taką jak: opieka psychiatryczna, psychoterapia, poradnictwo, czy pomoc opieki społecznej, ponieważ zwiększa ona odsetek osób, które zaprzestały stosowania opioidów oraz wzrasta prawdopodobieństwo wytrwania w abstinencji [212], [217]-[218]. **Leczenie uzależnienia oparte na podaniu produktu łączonego buprenorfina/nalokson stwarza również możliwość skutecznej terapii odwykowej osobom, które nie zakwalifikowały się do programu leczenia metadonem oraz ułatwia dostęp do leczenia osobom, którzy niedawno zaczęły nadużywać opioidów [142]. Leczenie połączeniem buprenorfiny z naloksonem wpływa również na poprawę funkcjonowania uczestników w sferze psychologicznej i społecznej [139], [140] oraz zwiększa zadowolenie z terapii w porównaniu do uprzednio stosowanej terapii buprenorfiną lub metadonem [139], [140], [147]. Leczenie produktem łączonym buprenorfina/nalokson osób zakażonych wirusem HIV jest również skuteczne klinicznie i bezpiecznie oraz nie wpływa na ich terapię przeciwwirusową, a nawet może ją wspomóc poprzez lepsze stosowanie się do zaleceń lekarskich [82]-[83], [84], [85]-[86], [116], [117]-[128]. Ponadto, terapia z zastosowaniem produktu łączonego buprenorfina/nalokson nie wywołuje istotnej hepatotoksyczności, ani interakcji farmakodynamicznych składników preparatu z lekami przeciwwirusowymi [121]. Potwierdzają to również wyniki opracowania [201], które nie wykazało istotnych klinicznie interakcji połączenia buprenorfiny z naloksonem z lekami przeciwwirusowymi. Produkt łączony buprenorfina/nalokson ze względu na właściwości analgetyczne buprenorfiny może być również bardzo skuteczny w terapii osób uzależnionych od opioidów i z przewlekłym bólem [17]-[18].**

W większości uwzględnionych badań klinicznych [6], [7]-[8], [9]-[14], [19]-[30], [31]-[32], [33]-[40], [41]-[49], [50]-[51], [58], [59]-[60], [61]-[66], [67]-[68], [69]-[71], [72]-[74], [75]-[76], [77]-[78], [79], [80]-[81], [89], [82]-[83], [84], [85]-[86], [87], [88], [90], [91]-[92] dawkę połączenia buprenorfiny z naloksonem dostosowywano do indywidualnych potrzeb uczestników. W praktyce klinicznej dawka leku również ustalana jest elastycznie zgodnie ze stopniem odpowiedzi na leczenie poszczególnych osób. Z tego powodu **wyniki skuteczności klinicznej uzyskane na podstawie randomizowanych badań klinicznych nie powinny odbiegać od tych, których mogą oczekiwać pacjenci i lekarze w realnej praktyce klinicznej.** Powyższy wniosek potwierdzają wyniki badań o niższej wiarygodności [94]-[160] oraz wnioski Autorów opracowań (badań) wtórnych [211], [212], [213], [215], [216], [219], [220], [221], [222], [223], [233], [234], [235], [236], [231], [246], [247], [248], [249]. W badaniach [1]-[2a], [3]-[5], [52]-[54], [55]-[57], [89] oceniano

skuteczność kliniczną leku w ustalonych dawkach. W badaniach [3]-[5], [55]-[57], [89] możliwe było porównanie ze sobą poszczególnych dawek i wykazanie, że większe dawki są istotnie statystycznie skuteczniejsze od mniejszych: produkt łączony buprenorfina/nalokson w dobowej dawce 8 mg/2 mg vs 16 mg/4 mg oraz metadon w dobowej dawce 45 mg vs 90 mg [3]-[5], produkt łączony buprenorfina/nalokson w dawce 8 mg/ 48 godzin vs 16 mg/ 48 godzin [55]-[57], produkt łączony buprenorfina/nalokson w dobowej dawce 8 mg/2 mg vs 16 mg/4 mg oraz 8 mg/2 mg vs 32 mg/6 mg [89].

Bezpieczeństwo połączenia buprenorfiny z naloksonem oszacowano w grupie 497 uczestników uzależnionych od opiatów leczonych w ramach badań klinicznych; ocenę tę uzupełniają jednak dane pochodzące z badań klinicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania buprenorfiny w sumie od 3 214 osób uzależnionych od opiatów [196]. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem podczas podstawowych badań klinicznych były zapaćcia i objawy zazwyczaj związane z odstawieniem narkotyku (bezsenna, ból głowy, nudności, zwiększona potliwość i ból) [194], [195], [197], a najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym w okresie porejestacyjnym, niewystępującym w badaniach klinicznych, był obrzęk obwodowy [196], [197]. Analiza profilu bezpieczeństwa przedstawiona w niniejszym opracowaniu w oparciu o uwzględnione badania kliniczne wykazała, że **działania niepożądane występujące po zastosowaniu połączenia buprenorfiny z naloksonem miały u przeważającej liczby uczestników łagodne lub umiarkowane nasilenie i większość z nich miała przejściowy charakter**. W przypadku części działań niepożądanych nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między grupą leczoną połączeniem buprenorfiny z naloksonem i grupą otrzymującą placebo. Odnotowano jedynie istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia bólu głowy i zapać, ale mniejsze ryzyko wystąpienia: nieżytu nosa, biegunki, bólu pleców, w bezpośrednim porównaniu produktu łączonego buprenorfina/naloksonem względem placebo [1]-[2a]. Natomiast, połączenie buprenorfiny z naloksonem okazało się porównywalnie bezpieczne co buprenorfina w I linii leczenia w analizowanym wskazaniu [1]-[2a], natomiast w II linii leczenia wykazano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia bólu zębów oraz większe ryzyko wystąpienia zaburzeń oka [93]. Połączenie buprenorfiny z naloksonem w porównaniu do metadonu istotnie statystycznie zmniejszało ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych [9], ale **istotnie statystycznie zwiększyło ryzyko** ($p < 0,05$) wystąpienia co najmniej 1 działania niepożądanego [15]. Należy podkreślić, że nie odnotowano żadnych ciężkich działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leków w 4 badaniach [6], [7], [15], [17] oraz żadnego przypadku zgonu w badaniach [7], [15]. Stosowanie połączenia buprenorfiny z naloksonem również było dobrze tolerowane przez uczestników [99], [132], [133]-[135], [137], także w długim okresie czasu (12-18 miesięcy) [132], [141], (15 miesięcy) [84], (3,5 lat) [19]-[30], (2-5 lat) [39]. Ponadto, zmiana dotychczasowego leczenia z buprenorfiny lub metadonu na połączenie buprenorfiny z naloksonem była bezpieczna i dobrze tolerowana [91]-[92], [93], [133]-[134], [137], [138], [139],

[140], [148]. Należy podkreślić, że liczba raportowanych działań niepożądanych, w tym działań o charakterze ciężkim, była znikoma [136], [141]. **Zatem, połączenie buprenorfiny z naloksonem cechuje dobry profil bezpieczeństwa, porównywalny z innymi lekami stosowanymi w analizowanym wskazaniu i porównywalny z placebo.** Częstość występowania działań niepożądanych oraz rezygnacji z leczenia z ich powodu w realnej praktyce klinicznej może być mniejsza, dzięki dostosowaniu wysokości dawki do indywidualnych potrzeb każdego pacjenta. Powyższe wnioski wspierają wnioski Autorów opracowań (badań) wtórnych, którzy również wskazują, że połączenie buprenorfiny z naloksonem jest bezpieczne i dobrze tolerowana przez osoby uzależnione [209]-[210], [222], [236], [471], również kobiety w ciąży [226], [230], [232]. Autorzy opracowań zwracają jednak uwagę na możliwość wystąpienia nieprawidłowości w próbach wątrobowych, ryzyko spontanicznego poronienia i zespołu abstynencyjnego u noworodków oraz reakcje alergiczne [235], [236]. W zakresie analizy profilu bezpieczeństwa połączenie buprenorfiny z naloksonem, buprenorfina oraz metadon są również porównywalne [220], [232], [234].

Należy jednak podkreślić, że jak każdy lek, produkt łączony buprenorfina/nalokson może wywoływać ciężkie działania niepożądane, takie jak: zaburzenia oddychania, bezsenność, zawroty głowy i zaburzenia koordynacji, uzależnienie, zaburzenia wątroby, reakcje alergiczne, zespół abstynencyjny, czy spadek ciśnienia krwi [197]. Z tego względu połączenia tego nie należy podawać osobom, u których może występować nadwrażliwość (alergia) na buprenorfinę, nalokson lub którykolwiek składnik leku, u pacjentów z ciężką niewydolnością oddechową (zaburzenia oddychania), ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, z ostrym zatruciem alkoholowym (nadmierne spożycie alkoholu) lub z *delirium tremens* (choroba wywołana przez odstawienie alkoholu) [194], [195].

Dotychczas zgromadzone dane wskazują na skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania **połączenia buprenorfiny z naloksonem oraz buprenorfiny** w leczeniu uzależnienia od opiatów, również w ramach praktyki klinicznej [33]-[40], [50]-[51], [52]-[54], [58], [67]-[68], [82]-[83], [110], [140], [143], [199]. Należy jednak zachować ostrożność w ich stosowaniu, ponieważ **wchodzą one w interakcje z niektórymi lekami** np. erytromycyną, ryfampicyną, inhibitorami proteazy HIV (rytonawir, nelfinawir, indynawir), z azolowymi lekami przeciwgrzybicznymi (np. ketokonazol lub itrakonazol), fenobarbitalem, karbamazepiną, fenytoiną, [194], [199], [200], [201]. **Szczególnie niebezpieczne jest stosowanie połączenia buprenorfiny z naloksonem lub buprenorfiny z:** innymi lekami tłumiącymi czynność ośrodkowego układu nerwowego, benzodiazepinami, alkoholem (alkohol zwiększa uspokajające działanie buprenorfiny), środkami uspokajającymi, innymi pochodnymi opioidowymi (np. metadonem, lekami przeciwbólowymi i przeciwkaszlowymi), niektórymi lekami przeciwdepresyjnymi, działającymi sedatywnie antagonistami receptora H1, barbituranami, anksjolitykami innymi niż benzodiazepiny, neuroleptykami, klonidyną i substancjami pokrewnymi, inhibitorami monoaminooksydazy (mogą nasilać działanie opioidów) [194], [199], [200]. Stosowanie

produktu łączonego buprenorfina/nalokson lub buprenorfiny z benzodiazepinami lub niezgodnie z zaleceniami (np. w celu uzyskania efektów euforycznych) może spowodować nawet śmierć w wyniku zahamowania czynności oddechowej pochodzenia ośrodkowego. Dlatego dawki leków muszą być ograniczone, a analizowanego połączenia należy unikać w przypadkach, gdy istnieje ryzyko niewłaściwego użycia [151], [154], [194]. W przypadku jednak wielu leków nie wykazano interakcji z produktem łączonym buprenorfina/nalokson, co ma szczególne znaczenie u osób ze schorzeniami współistniejącymi wymagającymi leczenia np. terapii przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu C lub HIV [201], [202]-[203], [204]-[205], [206]-[207], [208].

Należy również zwrócić uwagę, że połączenie buprenorfiny z naloksonem może być niewłaściwie stosowane (w celu uzyskania efektów euforycznych) lub nadużywane podobnie jak inne opioidy, legalne lub nielegalne [154]. Zagrożenia związane z niewłaściwym stosowaniem lub nadużywaniem obejmują: przedawkowanie, rozprzestrzenianie się krwiopochodnych infekcji wirusowych, zahamowanie czynności oddechowej i uszkodzenie wątroby. Stosowanie produktu łączonego buprenorfina/nalokson przez osoby nieuprawnione lub nie zachowanie należytej ostrożności w przechowywaniu leku stwarza również ryzyko wystąpienia uzależnienia lub zatrucia w przypadku dzieci, co jest coraz większym problemem ze względu na coraz powszechniejsze stosowanie leków w warunkach domowych, gdzie dzieci mają do nich dostęp [108], [156], [229]. Większość działań niepożądanych, które odnotowano u dzieci na skutek zatrucia produktem łączonym buprenorfina/nalokson lub buprenorfiną były umiarkowane lub ciężkie w nasileniu, ale odnotowano również nieliczne przypadki zagrażające życiu dzieci, a nawet śmiertelne [108]. Ponadto, lek może być dystrybuowany w celu nielegalnego użycia [194]. W badaniu [102] wykazano, że stosowanie nielegalnie zdobytego produktu łączonego buprenorfina/nalokson jest powszechne, przy czym osoby uzależnione stosowały go zgodnie z jego przeznaczeniem: w celu zmniejszenia objawów odstawienia i redukcji stosowania opioidów, wpływ na to może mieć nalokson zniechęcający do stosowania produktu łączonego niezgodnego z zaleceniami. Innym zagrożeniem jest nieoptymalne leczenie połączeniem buprenorfiny z naloksonem, co może prowadzić do przedawkowania lub przerwania leczenia, ponieważ pacjent leczony nieoptymalną dawką może reagować na niekontrolowane objawy zespołu abstynencyjnego przyjmując na własną rękę opioidy, alkohol lub innego rodzaju substancje o działaniu uspokajającym lub halucynogennym (np. benzodiazepiny) [194]. Wyniki 2 badań retrospektywnych wskazują na większe bezpieczeństwo w tym względzie stosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem w porównaniu do buprenorfiny i metadonu, które były częściej przyjmowane dożylnie [105], [106]. Zatem, mimo że zgromadzone dane wskazują na skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem w leczeniu uzależnienia od opioidów w ramach praktyki klinicznej [33]-[40], [50]-[51], [52]-[54], [58], [67], [82]-[83], [110], [140], [143], [194], [199], **wskazana jest ostrożność w dysponowaniu lekiem, zarówno przez pacjenta, jak i lekarza przepisującego lek.**

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Jak wspomniano wcześniej uzależnienie zaburza funkcjonowanie człowieka w podstawowych sferach życia: w rodzinie, w pracy i w szkole, może prowadzić do konfliktów z prawem, skłania do ryzykownych zachowań (seksualnych i związanych ze stosowaniem narkotyków), naraża zdrowie i życie w związku z wirusowymi zakażeniami (wirusem HIV, zapalenia wątroby) oraz ryzykiem przedawkowania [437], [438], [446], [448], [449], [450], [452], [453]. Wyniki uzyskane w ramach niniejszego opracowania wskazują, że leczenie substytucyjne uzależnienia od narkotyków opioidowych za pomocą połączenia buprenorfiny z naloksonem: poprawia ogólne funkcjonowanie uczestników badań, zmniejsza nasilenie zaburzeń psychicznych często towarzyszących uzależnieniom np. depresji, zaburzeń lękowych, zmniejsza również częstość zachowań ryzykownych związanych ze stosowaniem narkotyków lub seksualnych [41]-[49], [61]-[66], [69]-[71], [77]-[78], [79], [84], [85]-[86], [103], [117]-[128], [139], [140], [147]. **Ze względu na tak istotny wpływ uzależnienia na jakość życia, nawet ograniczona poprawa, stwierdzona przez uczestników badań, ma niewątpliwie korzystny efekt na ich funkcjonowanie w podstawowych sferach życia.**

Ze względu na potwierdzoną skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo stosowania **połączenie buprenorfiny z naloksonem jest rekomendowane do stosowania w wielu krajach np.: Australii, Kanadzie, Stanach Zjednoczonych, Danii, Norwegii oraz w Polsce, jak również przez międzynarodowe wytyczne, w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów** [440], [454]-[461], [475], [492]-[493]. Ponadto, **światowe agencje oceny technologii medycznych**, które oceniały zasadność finansowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) ze środków publicznych, **wydały pozytywne opinie dotyczące jego finansowania w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów**: kanadyjska CADTH [477], walijska AWMSG [478], szkocka SMC [479] oraz francuska HAS [480], zwłaszcza u osób, u których podawanie metadonu jest przeciwwskazane [214], [216], [234]. Rekomendowana dawka buprenorfiny w produkcie łączonym (buprenorfina/nalokson) wynosi 4 mg/dobę i można ją stopniowo zwiększać zależnie od potrzeb osoby uzależnionej do 24 mg/dobę [234].

Warto również podkreślić podstawową przewagę połączenia buprenorfiny z naloksonem nad jej aktywnymi komparatorami: metadonem i buprenorfiną. Produkt łączony buprenorfina/nalokson wykazuje słabsze właściwości uzależniające w porównaniu do metadonu [194], [198], [216], [220], a jego stosowanie wiąże się z mniejszym ryzykiem przedawkowania oraz z wystąpieniem słabszych objawów odstawienia [198], [211], [213], [222], [233]. Działanie połączenia buprenorfiny z naloksonem jest długotrwałe, a dodanie naloksonu zapobiega wykorzystaniu leku w sposób niezgodny ze wskazaniem np. dożylnie lub donosowo, ponieważ wywołuje on objawy odstawienia opiatów po zastosowaniu pozajelitowym przez osoby uzależnione [194], [198], [199], [222], [239]. Z tego względu stosowanie połączenia buprenorfiny z naloksonem w ramach podstawowej opieki zdrowotnej jest bezpieczne i skuteczne

[211]. **Produkt łączony buprenorfina/nalokson jest również wygodniejszy i łatwiejszy w stosowaniu dla osób uzależnionych i lekarzy**, ponieważ można go przyjmować w domu [213], [216], [219], [220], [222]. Należy również podkreślić, że **u niektórych osób podawanie metadonu jest przeciwwskazane** np. u ciężarnych kobiet, osób z poważnymi schorzeniami współistniejącymi, z wydłużonym odstępem QT w badaniu EKG, z nadwrażliwością na metadon, z ciężką niewydolnością oddechową lub z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby oraz z ostrym zatruciem alkoholowym lub z *delirium tremens* [194], [195], [214], [216], [234], **dla nich połączenie buprenorfiny z naloksonem będzie efektywną klinicznie opcją terapeutyczną.**

Ponadto, wyniki, zwłaszcza badań porównujących produkt łączony buprenorfina/nalokson z wybranymi komparatorami oparto o badania przeprowadzone w warunkach eksperymentalnych często nieodzwierciedlających warunków praktyki klinicznej, ze względu na stosowanie ustalonych dawek leków, a nie dawek dostosowanych do potrzeb osób leczonych, krótki okres obserwacji, leczenie w specjalistycznych ośrodkach, a uczestnicy byli wyselekcjonowani pod względem pewnych cech np. dobrego stanu zdrowia fizycznego i psychicznego [233]. Zatem, wyniki badań klinicznych należy z ostrożnością rozciągać na populację osób uzależnionych, a wyniki uzyskane w ramach praktyki klinicznej mogą być lepsze ze względu na zindywidualizowaną terapię pacjentów.

Warto również dodać, że aktualnie prowadzonych jest wiele badań klinicznych z zastosowaniem połączenia buprenorfiny z naloksonem w leczeniu uzależnienia od opioidów [163]-[193], których wyniki niewątpliwie umożliwią jeszcze lepsze dostosowanie terapii do potrzeb osób uzależnionych.

Podsumowując, leczenie substytucyjne uzależnienia od opioidów jest dobrze udokumentowane w literaturze medycznej, zwłaszcza w odniesieniu do metadonu oraz buprenorfiny. Produkt leczniczy Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) jest istotnie statystycznie oraz klinicznie bardziej skuteczny od placebo i porównywalnie skuteczny klinicznie oraz bezpieczny co metadon i buprenorfina. Dodatkowymi korzyściami wynikającymi z jego stosowania jest słabszy potencjał uzależniający od metadonu, mniejsze ryzyko niezgodnego z zaleceniami leczenia wykorzystania w porównaniu do buprenorfiny oraz metadonu i co się z tym wiąże większe bezpieczeństwo stosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem również w ramach praktyki klinicznej, mniejsze ryzyko przedawkowania oraz wystąpienie słabszych objawów odstawienia. Produkt leczniczy Suboxone® może zatem zwiększyć szansę osób uzależnionych od narkotyków/ leków opioidowych na skuteczne leczenie jednocześnie zwiększając jakość ich życia poprzez łatwiejsze i wygodniejsze stosowanie.

10. Ograniczenia analizy klinicznej

Ograniczenia analizy klinicznej

Ograniczenia analizy klinicznej związane są z ograniczeniami uwzględnionych badań klinicznych oraz z istotnymi różnicami między nimi, dotyczącymi stosowanego dawkowania leków, schematów terapeutycznych, okresu leczenia i obserwacji oraz analizowanych punktów końcowych i ich definicji, które uniemożliwiły przeprowadzenie meta-analizy wyników badań dla porównania produktu łączonego buprenorfina/nalokson z metadonem oraz badań z zastosowaniem połączenia buprenorfiny z naloksonem w różnych schematach terapeutycznych (patrz Aneks rozdział 14.4. zestawienie charakterystyk badań).

W analizie uwzględniono jedynie publikacje w języku: angielskim, francuskim, niemieckim i polskim.

Ocenę skuteczności klinicznej w uwzględnionych badaniach opierano o informacje pochodzące od uczestników badań, jednak były one weryfikowane w oparciu o wyniki badań toksykologicznych moczu na obecność narkotyków.

Ograniczenia badań klinicznych

Ograniczenia badań RCT i non-RCT

1. Badania bez randomizacji: [87], [88], [89], [90].
2. Nieprawidłowa metoda randomizacji: [89].
3. Brak opisu zastosowanej metody randomizacji: [1]-[2a], [9]-[14], [33]-[40], [52]-[54], [55]-[57], [58], [59]-[60], [61]-[66], [72]-[74], [77]-[78], [79], [84], [91]-[92], [93], [85]-[86].
4. Brak podwójnego zamaskowania próby: [7]-[8], [9]-[14], [15]-[16], [17]-[18], [19]-[30], [33]-[40], [41]-[49], [50]-[51], [58], [61]-[66], [67]-[68], [75]-[77], [78]-[81], [84]-[85], [86], [87]-[88], [89], [90]-[91], [92], [95], [96], [82]-[83], [93]-[94].
5. Brak opisu podwójnego zamaskowania próby: [52]-[54], [59]-[60].
6. Badania jednośrodkowe: [3]-[5], [16]-[17], [38]-[45], [57]-[59], [60]-[62], [63], [64]-[65], [75]-[77], [90]-[91], [92], [95], [96], [97], [99]-[100], [82]-[83], [84]-[85], [87]-[88], [89], [93]-[94], [98].
7. Brak danych dotyczących liczby ośrodków, w których przeprowadzono badanie: [93].
8. Niewielkie grupy (poniżej 100 osób w ramieniu) uczestników: [3]-[5], [6], [7]-[8], [15]-[16], [17]-[18], [31]-[32], [33]-[40], [41]-[49], [50]-[51], [52]-[54], [55]-[57], [58], [59]-[60], [67]-[68], [69]-[71], [72]-[74], [77]-[78], [89], [90]-[91], [84], [87], [88], [89], [91]-[92], [75]-[76], [85]-[86], [90].
9. Utrata w trakcie badania dużej liczby uczestników: [3]-[5] (196/268), [6] (21/96), [9]-[14] (535/1269), [17]-[18] (28/54), [19]-[30] (165/653), [33]-[40] (91/166), [41]-[49] (84/154), [50]-[51] (33/125), [52]-[54] (22/46), [55]-[57] (21/47), [59]-[60] (57/181), [61]-[66]

- (232/516), [67]-[68] (70/94), [77]-[78] (7/30), [84] (5/16), [88] (26/69), [91]-[92] (6/16), [75]-[76] (82/141), [85]-[86] (14/47), [90] (12/70).
10. Brak danych o utracie uczestników badania: [87].
 11. Występowanie istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach populacji (patrz Aneks rozdział 14.5.): [6], [7]-[8], [9]-[14], [15]-[16], [17]-[18], [50]-[51], [67]-[68], [80]-[81], [82]-[83], [87], [88], [85]-[86], [90].
 12. Charakterystykę wyjściową populacji podano wspólnie dla porównywanych grup: [58], [72]-[74], [84], [91]-[92].
 13. Krótki czas trwania badania: [3]-[5] (17 tygodni), [7]-[8] (3 miesiące), [15]-[16] (12 tygodni leczenia i 20 tygodni obserwacji), [31]-[32] (28 dni), [52]-[54] i [55]-[57] (11 tygodni), [58] (12 tygodni), [61]-[66] (3 miesiące), [72]-[74] (4 tygodnie, badanie jest w toku), [77]-[78] (14 tygodni), [84] (12 tygodni), [87] (3 tygodnie), [89] (30 dni), [91]-[92] (8 tygodni), [93] (3-5 tygodni, zależnie od grupy), [85]-[86] (12 tygodni), [90] (14 tygodni).
 14. Brak danych dotyczących przyjętych założeń w badaniu: *superiority* czy *non-inferiority*: [9]-[14], [15]-[16], [17]-[18], [19]-[30], [41]-[49], [52]-[54], [55]-[57], [59]-[60], [61]-[66], [67]-[68], [72]-[74], [82]-[83], [84], [87], [88], [89], [91]-[92], [75]-[76], [77]-[78], [80]-[81], [85]-[86], [90].
 15. Badania prowadzono w układzie naprzemiennym, bez fazy wypłukania: [52]-[54], [55]-[57], [89].
 16. Badania różniły się w ocenie:
 - wiarygodności w skali *Jadad*:
 - 5/5 punktów: [3]-[5], [6], [31]-[32],
 - 4/5 punkty: [1]-[2a], [55]-[57], [91]-[92], [93],
 - 3/5 punkty: [9]-[14], [15]-[16], [17]-[18], [19]-[30], [41]-[49], [50]-[51], [52]-[54], [59]-[60], [67]-[68], [69]-[71], [82]-[83], [75]-[76], [79],
 - 2/5 punkty: [7]-[8], [33]-[40], [58], [61]-[66], [78]-[81], [84]-[85], [80]-[88], [89], [92], [85]-[86],
 - metodyki i wyników w skali GRADE:
 - wysoka: [1]-[2a], [3]-[5], [6], [31]-[32], [52]-[54], [55]-[57], [59]-[60], [91]-[92], [93],
 - średnia: [7]-[8], [9]-[14], [15]-[16], [17]-[18], [19]-[30], [33]-[40], [41]-[49], [50]-[51], [58], [61]-[66], [67]-[68], [69]-[71], [72]-[74], [77]-[78], [79], [80]-[81], [89], [82]-[83], [84], [75]-[76], [85]-[86],
 - niska: [87], [88], [89], [90],
 - jakości dowodów naukowych w skali GRADE:
 - A: [1]-[2a], [6], [7]-[8], [9]-[14], [17]-[18], [19]-[30], [31]-[32], [41]-[49], [50]-[51], [61]-[66], [67]-[68], [72]-[74], [79],
 - B: [3]-[5], [15]-[16], [33]-[40], [52]-[54], [55]-[57], [58], [59]-[60], [69]-[71], [82]-[83], [84], [87], [88], [89], [91]-[92], [93], [75]-[76], [77]-[78], [80]-[81], [85]-[86], [90].

17. Wyniki podano dla populacji PP: [1]-[2a], [9]-[14], [52]-[54], [55]-[57], [67]-[68], [80]-[81], [84], [88], [91]-[92], [90].
18. Brak danych dla jakiej populacji podano wyniki: [87].
19. Brak danych dotyczących profilu bezpieczeństwa w publikacjach dotyczących badań: [33]-[40], [52]-[54], [55]-[57], [58], [59]-[60], [61]-[66], [67]-[68], [72]-[74], [75]-[76], [77]-[78], [79], [80]-[81], [84], [87], [88], [85]-[86], [90].
20. Wspólne przedstawienie przynajmniej części wyników dla porównywanych grup: [50]-[51], [52]-[54], [55]-[57], [84].
21. Brak danych dotyczących liczebności poszczególnych grup: [3]-[5], [52]-[54], [55]-[57].
22. W badaniach: [1]-[2a], [7]-[8], [41]-[49], [55]-[57], [58], [59]-[60], [61]-[66], [67]-[68], [79], [82]-[83], [91]-[92], wynagradzano pieniądze uczestników za udział w badaniu, co mogło wpłynąć na uzyskane wyniki.
23. W badaniach: [6], [7]-[8], [9]-[14], [19]-[30], [58], [90] (do 32 mg/dobę), [88] (do 28 mg/dobę), przekroczone dobową dawkę buprenorfiny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem zgodną z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Suboxone® [194] wynoszącą 24 mg/dobę, a w badaniu [93] (do 24 mg/dobę) przekroczone dobową dawkę buprenorfiny zgodną z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Subutex® [472] wynoszącą 16 mg/dobę.
24. W badaniach [50]-[51] i [59]-[60] stosowano średnie dawki buprenorfiny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem zgodne z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Suboxone® [194] (do 24 mg/dobę), ale nie podano zakresu wysokości stosowanych dawek leku, istnieje zatem możliwość przekroczenia zalecanej dawki.
25. W badaniu [6] wyniki podano dla populacji ITT, jednak część uczestników zrandomizowanych do grupy badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w trakcie badania przeszła na leczenie metadonem.
26. Część uczestników zrandomizowanych do grupy badanej w badaniu [7]-[8] nie otrzymała leczenia, dlatego przeprowadzono dodatkowo randomizację adaptacyjną.
27. W badaniach [52]-[54], [55]-[57] zamaskowanie dotyczyło dawki leku; uczestnicy badania i pielęgniarki wiedzieli jaki lek dostają i w jakim schemacie podawania.
28. Badanie [72]-[74] jest w toku, dlatego dostępne są jedynie wyniki wstępne z okresu 4 tygodni i nie zawierają one danych z zakresu skuteczności klinicznej produktu łączonego buprenorfina/nalokson.
29. W badaniu [80]-[81] dotychczas opublikowano tylko wyniki wtórnej analizy.
30. W badaniu [88] uwzględniono również uczestników przyjmujących buprenorfinę.
31. Leczenie w II linii: w badaniu [91]-[92] po wcześniejszej stabilizacji na metadonie, w badaniu [93] po wcześniejszym leczeniu buprenorfiną.

32. Badanie [93] jest nieopublikowane, wyniki pochodzą ze strony rejestru badań klinicznych, z tego względu brak części danych np. w ilu ośrodkach prowadzono badanie, a charakterystyka wyjściowa populacji jest bardzo ograniczona.

Ograniczenia badań o niższej wiarygodności (obserwacyjnych)

1. Brak randomizacji i zamaskowania we wszystkich badaniach obserwacyjnych, niska ocena w skali GRADE: [100], [101], [102], [103], [104], [107], [108], [109], [110], [111], [114], [115], [116], [117]-[129], [132], [133]-[135], [136], [137], [138], [139], [140], [141], [142], [143], [147], [148], [149], [150], [151], [152], [153], [154], [155], [156], [105], [106], [112]-[113], [115], [130]-[131], [144]-[145], [146], [157], [158], [159], [160], [161], [162].
2. Brak grupy kontrolnej w badaniach: [109], [110], [111], [114], [116], [117]-[129], [132], [133]-[135], [136], [137], [138], [139], [140], [141], [142], [143], [147], [148], [149], [150], [151], [152], [153], [154], [155], [156], [112]-[113], [115], [130]-[131], [144]-[145], [146], [157], [158], [159], [160].
3. Badania jednośrodkowe: [101], [102], [104], [107], [108], [109], [111], [114], [132], [137], [138], [139], [140], [143], [105], [106], [144]-[145], [146].
4. Brak danych o utracie uczestników w trakcie trwania badania: [94], [100], [142], [105], [106], [107], [115], [144]-[145].
5. Różnice w charakterystyce wyjściowej populacji w badaniach: [100], [101], [104], [107], [142].
6. Podana wspólnie dla obu grup charakterystyka wyjściowa: [95]-[96], [99].
7. Krótki czas okresu leczenia i obserwacji: [94] (8 tygodni), [99] (31 dni), [102] (około 30 dni), [111] (4 tygodnie), [114] (1,5 miesiąca), [116] (12 tygodni), [133]-[135] (5 dni), [137] (120 dni), [138] (3 miesiące), [143] (90 dni), [104] (12 tygodni), [148] (4 tygodnie), [112]-[113] (4 miesiące), [115] (co najmniej 3 miesiące, obserwacja tylko 1 tydzień).
8. Brak danych dotyczących czasu trwania leczenia i obserwacji w badaniu: [147], [105], [106].
9. Brak analizy profilu bezpieczeństwa w badaniach: [94], [100], [101], [102], [103], [104], [111], [142], [143], [147], [105], [106], [107], [115], [144]-[145], [146].
10. Dawka przekraczająca zalecaną dobową dawkę produktu łączonego buprenorfina/nalokson w Charakterystyce Produktu Leczniczego Suboxone® (24 mg/dobę) [194] w badaniach: [99] (32 mg/dobę), [109] (32 mg/dobę), [111] (30 mg/dobę), [117]-[128] (44 mg/dobę), [132] (32 mg/dobę), [146] (32 mg/dobę).
11. Podano jedynie średnią lub medianę wysokości dawki produktu łączonego buprenorfina/nalokson, ale brak danych dotyczących wysokości maksymalnej dopuszczalnej dawki w badaniach: [100], [103], [107], [115], [136], [137], [141], [143], [147], [148].
12. Brak danych dotyczących stosowanej dawki produktu łączonego buprenorfina/nalokson w badaniach: [95]-[96], [101], [102], [138], [142], [105], [106], [144]-[145].

13. Małe grupy uczestników (poniżej 100 osób w ramieniu): [94], [95]-[96], [99], [100], [101], [102], [104], [110], [114], [132], [133]-[135], [137], [138], [139], [140], [142], [143], [148], [112]-[113], [130]-[131].
14. Badanie [142] to analiza przekrojowa porównująca wyniki pochodzące z badania RCT oraz z ośrodków leczenia uzależnienia.
15. Badanie [147] zawiera wyniki pochodzące z wywiadów lekarskich z osobami uzależnionymi od opioidów stosujących połączenie buprenorfiny z naloksonem i/lub metadon.
16. Opisy przypadków:
 - brak danych dotyczących dawki leku: [149], [151], [154], [155], [156], [157], [158], [159], [160], [162],
 - dawka przekraczająca zalecaną dobową dawkę w Charakterystyce Produktu Leczniczego Suboxone® (24 mg/dobę) [194]: [152] (32 mg/dobę),
 - brak danych dotyczących czasu trwania leczenia i obserwacji: [149], [151], [153], [162],
 - krótki czas trwania leczenia obserwacji: [152] (4 miesiące), [161] (około 4 dni).
17. Badanie [94] było randomizowane, nie spełniało jednak kryteriów włączenia do analizy z powodu zastosowania dodatkowego leku – lofeksydyny oraz publikacji jedynie w postaci doniesienia konferencyjnego, dlatego zostało włączone do rozdziału badań o niższej wiarygodności, nie podano również wielu podstawowych danych dotyczących metodyki badania (np. zamaskowania).
18. Badanie [95]-[96] było randomizowane, nie spełniało jednak kryteriów włączenia do analizy z powodu wspólnego podania wyników dla osób leczonych produktem łączonym buprenorfina/nalokson lub metadonem, dlatego zostało włączone do rozdziału badań o niższej wiarygodności, było to badanie otwarte, nie podano jakiego typu (superiority/ non-inferiority), ocena 3 punkty w skali Jadad, ocena średnia w skali GRADE, jakość dowodów A w skali GRADE, brak opisu metody randomizacji.
19. Badanie [97]-[98] było randomizowane, nie spełniało jednak kryteriów włączenia do analizy z powodu porównania produktu łączonego buprenorfina/nalokson z buprenorfiną lub placebo w postaci implantów, brak opisu metody randomizacji, duża utrata uczestników (124/287).
20. Badanie [99] było randomizowane, nie spełniało jednak kryteriów włączenia do analizy z powodu porównania produktu łączonego buprenorfina/nalokson w postaci tabletki podjęzykowej z filmem, nie podano jakiego typu (superiority/ non-inferiority).
21. Wyniki badań [136], [141] zostały opublikowane jedynie na stronie rejestrów badań klinicznych.
22. Wyniki badania [144]-[145] opublikowano jedynie w postaci doniesienia konferencyjnego.

Porównanie buprenorfina vs metadon:

Przegląd systematyczny Mattick et al. 2008 [239]-[240] (i Connock et al. 2007 [241]): wśród 31 uwzględnionych badań RCT 22 badań było podwójnie zamaskowanych, w 13 badaniach stwierdzono właściwą metodę randomizacji, liczba uczestników w badaniach wahała się od 40 do 740 (w

większości badań liczba uczestników była niewielka poniżej 100 osób w ramieniu), czas trwania leczenia i obserwacji wyniósł od 2 do 52 tygodni (referencja [242] stanowi dodatkową analizę badania RCT zawartego w przeglądzie systematycznym [239]-[240].

Badania non-RCT:

1. We wszystkich badaniach: [243], [244]-[245], [246], [247]-[248], [249], [250], [251], [252]-[257], [258], [259], [260], [261], [262], [263], [264]-[266], [267], [268], [269], [270], [271], [289] brak randomizacji i zamaskowania, brak danych jakiego typu *superiority/non-inferiority*, ocena w skali GRADE: niska, ocena dowodów: B.
2. Badania jednośrodkowe: [247]-[248], [249], [250], [258], [259], [260], [261], [262], [263], [264]-[266], [267], [268], [269], [270], [271].
3. Brak danych ile ośrodków uczestniczyło w badaniu: [251].
4. Badanie [289] było badaniem naturalistycznym, w którym pacjenci mieli wpływ na modalność opcji terapeutycznej, bez udziału określonych ośrodków medycznych, nadzorujących przebieg badania.
5. Niewielkie grupy uczestników (<100 osób w ramieniu): [244]-[245], [247]-[248], [249], [267].
6. Duża utrata uczestników z badania: [244]-[245] (14/67), [246] (146/361), [247]-[248] (26/42), [249] (93/154), [250] (111/257), [251] (50/213), [252]-[257] (830/2694), [258] (103/410), [267] (37/60),
7. Krótki okres leczenia i obserwacji: [249] (12 tygodni).
8. Brak danych ile trwał okres leczenia i/lub obserwacji: [258], [259], [260], [261], [262], [263], [269].
9. Brak opisu dawkowania leków: [247]-[248], [259], [260], [261], [262], [263], [264]-[266], [268], [269], [270].
10. Charakterystyka wyjściowa uczestników badania podana wspólnie dla obu grup: [246], [252]-[257].
11. Brak charakterystyki wyjściowej uczestników badania: [260], [261], [262], [263].
12. Różnice w charakterystyce wyjściowej uczestników badania: [267], [270].

Pomimo powyższych ograniczeń, wiarygodność wyników porównań oceniono jako średnią, ze względu na dużą ilość badań włączonych do analizy, niwelujących nieco powyższe ograniczenia oraz wysoką ocenę tych badań w skali *Jadad*, a także ich metodologii w skali GRADE; ponadto, udało się również przeprowadzić analizę w zależności od dawki analizowanych preparatów.

Autorzy raportu rozważyli każde ograniczenie występujące w badaniach referencyjnych i uzgodnili, że zidentyfikowane ograniczenia nie przeszkadzają w ich włączeniu do analizy rozpatrywanych schematów terapeutycznych.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



11. Wnioski końcowe

I. W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w medycznych bazach danych **odnaleziono badania kliniczne umożliwiające bezpośrednie porównanie produktu łączonego buprenorfina/nalokson względem wybranych komparatorów:**

- **placebo** - 1 randomizowane badanie dotyczące I linii leczenia [1]-[2a] oraz 1 randomizowane badanie dotyczące II linii leczenia [91]-[92],
- **buprenorfiny** - 1 randomizowane badanie dotyczące I linii leczenia [1]-[2a] oraz 1 randomizowane badanie dotyczące II linii leczenia [93],
- **metadonu** – 6 randomizowanych badań: [3]-[5], [6], [7]-[8], [9]-[14], [15]-[16], [17]-[18] i 2 nierandomizowane badania [87], [88] dotyczące I linii leczenia oraz 1 randomizowane badanie dotyczące II linii leczenia [91]-[92],

uzależnienia od narkotyków opioidowych (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie substytucyjne.

II. Dodatkowo, zidentyfikowano 18 badań randomizowanych: [20]-[35], [36]-[37], [38]-[45], [46]-[54], [55]-[56], [57]-[59], [60]-[62], [63], [64]-[65], [66]-[72], [73]-[74], [75]-[77], [78]-[81], [82]-[83], [84]-[85], [86], [87]-[88], [89] i 2 badania nierandomizowane [89], [90] dotyczące I linii leczenia uzależnienia od narkotyków w populacji ogólnej oraz 3 badania randomizowane: [82]-[83], [84], [85]-[86] dotyczące I linii leczenia uzależnienia od narkotyków w populacji osób zakażonych wirusem HIV, w których połączenie buprenorfiny z naloksonem stosowano w analizowanym wskazaniu w różnych schematach terapeutycznych.

III. **Bezpośrednie porównanie połączenia buprenorfiny z naloksonem względem placebo wskazuje na jego istotnie statystycznie i klinicznie większą skuteczność oraz porównywalny profil bezpieczeństwa w leczeniu uzależnienia od narkotyków opioidowych** (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie substytucyjne, zarówno w I, jak i w II linii leczenia [1]-[2a], [91]-[92].

IV. **Produkt łączony buprenorfina/nalokson w bezpośrednim porównaniu z buprenorfiną wskazuje na jego porównywalną skuteczność kliniczną** (w zakresie głównych punktów końcowych ocenianych w badaniach klinicznych) **oraz profil bezpieczeństwa** w analizowanym wskazaniu w I i w II linii leczenia [1]-[2a], [93].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



V. **Bezpośrednie porównanie połączenia buprenorfiny z naloksonem względem metadonu wskazuje również na jego porównywalną skuteczność kliniczną** (w zakresie głównych punktów końcowych ocenianych w badaniach klinicznych) **oraz profil bezpieczeństwa** w analizowanym wskazaniu zarówno w I, jak i w II linii leczenia [3]-[5], [6], [7]-[8], [9]-[14], [15]-[16], [17]-[18], [87], [88], [91]-[92].

VI. W ramach niniejszej analizy uwzględniono również **bezpośrednie porównanie buprenorfiny z metadonem** (ponieważ połączenie buprenorfiny z naloksonem w produkcie Suboxone® ma na celu zniechęcenie do niewłaściwego (dożylnego) stosowania i nadużywania buprenorfiny, a sam nalokson podawany podjęzykowo wykazuje niewielki lub zerowy efekt farmakologiczny [194]), **które wskazuje na mniejsze ryzyko zgonu** (zwłaszcza spowodowane przedawkowaniem) **wśród uczestników badań leczonych buprenorfiną** [261], [262], [263].

VII. Połączenie **buprenorfiny z naloksonem stosowane w analizowanym wskazaniu w różnych schematach terapeutycznych** (standardowe leczenie uzależnienia vs standardowe leczenie uzależnienia uzupełnione dodatkowymi sesjami terapeutycznymi, leczenie w ośrodkach podstawowej opieki zdrowotnej vs leczenie w ośrodkach specjalizujących się w leczeniu uzależnień, leczenie podtrzymujące vs detoksyfikacja, leczenie pod nadzorem vs leczenie z ograniczonym nadzorem (stosowanie leku w domu), bezpośrednia indukcja produktu łączonego buprenorfina/nalokson vs pośrednia indukcja z pomocą buprenorfiny) **również okazało się skuteczne klinicznie, bezpieczne i dobrze tolerowana** zarówno w populacji ogólnej (w tym również w populacji osób młodych w wieku 15-21 lat), jak i w populacji osób zakażonych wirusem HIV [20]-[35], [36]-[37], [38]-[45], [46]-[54], [55]-[56], [57]-[59], [60]-[62], [63], [64]-[65], [66]-[72], [73]-[74], [75]-[77], [78]-[81], [82]-[83], [84]-[85], [86], [87]-[88], [89], [90]-[91], [92], [97].

VIII. **Badania o niższej wiarygodności** (obserwacyjne oraz 1 badanie RCT uwzględniające zastosowanie dodatkowego leku) [94]-[162] **potwierdzają wyniki i wnioski z badań RCT i non-RCT dotyczące efektywności klinicznej połączenia buprenorfiny z naloksonem** w analizowanym wskazaniu zarówno w I i w II linii leczenia oraz w populacji ogólnej, jak i w populacji osób zakażonych wirusem HIV.

IX. **Publikacje włączone do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa** [194]-[208] również **potwierdzają, że stosowanie produktu łączonego buprenorfina/nalokson** w analizowanym wskazaniu **jest bezpieczne i dobrze tolerowane przez osoby uzależnione**.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



X. **Wnioski Autorów opracowań (badań) wtórnych [209]-[238] są zgodne z wnioskami wpływającymi z niniejszego opracowania w odniesieniu do efektywności klinicznej połączenia buprenorfiny z naloksonem w analizowanym wskazaniu.**

XI. Podsumowując, **połączenie buprenorfiny z naloksonem jest skuteczne klinicznie oraz bezpieczne w stosowaniu i dobrze tolerowane przez pacjentów w leczeniu uzależnienia od narkotyków opioidowych (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie substytucyjne, w I i II linii leczenia, w populacji ogólnej i w populacji osób zakażonych wirusem HIV oraz w populacji osób młodych w wieku 15-21 lat.** Buprenorfinę/ produkt łączony buprenorfina/nalokson cechuje również mniejszy potencjał uzależniający od metadonu i w związku z tym mniejsze ryzyko zgonu spowodowanego przedawkowaniem.

Warto również podkreślić, że **kluczem do kontynuacji leczenia uzależnienia przez pacjentów jest minimalizacja niepożądanych efektów stosowanej terapii.** Występowanie niektórych działań niepożądanych oprócz pogorszenia postrzegania zaleceń terapeutycznych czy przerwania terapii może również stanowić poważne ryzyko dla pacjenta [482], [483], [484]. **Potencjalnym lekiem, który przynosi wymierne korzyści (również względem innych leków stosowanych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów - metadonu i buprenorfinu; w Polsce metadon jest podstawowym środkiem substytucyjnym [462]) z zakresu m.in.: poprawy jakości życia pacjenta, zmniejszenia ryzyka interakcji między lekami stosowanymi w związku z występowaniem chorób współistniejących, mniejszego ryzyka nielegalnego stosowania, mniejszego działania euforyzującego, wystąpienia mniej nasilonego zespołu odstawiennego, mniejszego ryzyka wystąpienia depresji, przedawkowania, sedacji, zaburzeń funkcji poznawczych, zaburzeń rytmu serca może być produkt łączony: buprenorfina/nalokson (produkt leczniczy Suboxone®).**

Ponadto, ze względu na potwierdzoną skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo stosowania **połączenie buprenorfiny z naloksonem jest rekomendowane** np. w: **Australii, Kanadzie, Stanach Zjednoczonych, Danii, Norwegii, w Polsce oraz przez międzynarodowe wytyczne, w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów** [440], [454]-[461], [475], [492]- [493]. Ponadto, **światowe agencje oceny technologii medycznych, które oceniały zasadność finansowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) ze środków publicznych, wydały pozytywne opinie dotyczące jego finansowania w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów:** kanadyjska CADTH [477], walijska AWMSG [478], szkocka SMC [479] oraz francuska HAS [480].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Biorąc pod uwagę populację chorych o dużych potrzebach zdrowotnych, jak również dodatkowe koszty związane z brakiem leczenia uzależnień od narkotyków opioidowych (wydatki publiczne bezpośrednio oraz pośrednio przypisane narkomanii) wydaje się uzasadnione zwiększenie dostępności pacjentów do ocenianej farmakoterapii.

12. Bibliografia

A. Pierwotne badania kliniczne

Badania pierwotne randomizowane (RCT) – I linia leczenia

Buprenorfina/nalokson (Suboxone®) vs buprenorfina vs placebo w populacji ogólnej

- [1] Fudala P.J., Bridge T.P., Herbert S. et al. Office-based treatment of opiate addiction with a sublingual-tablet formulation of buprenorphine and naloxone. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349(10): 949-958.
- [2] Fudala P.J., Bridge T.P., Herbert S. et al. A Multi-site Efficacy Evaluation of a Buprenorphine/Naloxone Product for Opiate Dependence Treatment. *NIDA Research Monograph.* 1999: 105.
- [2a] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00015028>, maj 2015.

Buprenorfina/nalokson (Suboxone®) vs metadon w populacji ogólnej

- [3] Kamien J.B., Branstetter S.A., Amass L. et al. Buprenorphine-naloxone versus methadone maintenance therapy: A randomised double-blind trial with opioid-dependent patients. *Heroin. Addict. Relat. Clin. Probl.* 2008; 10(4): 5-18.
- [4] Branstetter S.A., Bower E.H., Kamien J. et al. A history of sexual, emotional, or physical abuse predicts adjustment during opioid maintenance treatment. *J. Subst. Abuse Treat.* 2008; 34: 208-214.
- [5] Amass L., Kamien J.B., Branstetter S.A. et al. A controlled comparison of the buprenorphine naloxone tablet and methadone for opioid maintenance treatment: Interim results. In L.S. Harris (Ed.), *Problems of drug dependence.* NIDA Research Monograph. 1999; No. 180. NIH Publication No. 00-4737 (pp. 161). Washington, DC7 U.S. Government Printing Office.
- [6] Kakko J., Gronbladh L., Svanborg K.D. et al. A stepped care strategy using buprenorphine and methadone versus conventional methadone maintenance in heroin dependence: A randomized controlled trial. *Am. J. Psychiat.* 2007; 164(5): 797-803.
- [7] Magura S., Lee J.D., Hershberger J. et al. Buprenorphine and methadone maintenance in jail and post-release: A randomized clinical trial. *Drug Alcohol Depend.* 2009; 99: 222-230.
- [8] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00367302>, maj 2015.
- [9] Saxon A.J., Ling W., Hillhouse M. et al. Buprenorphine/Naloxone and methadone effects on laboratory indices of liver health: A randomized trial. *Drug Alcohol Depend.* 2013; 128(1-2): 71-73.
- [10] Hser Y.I., Saxon A.J., Huang D. et al. Treatment Retention among Patients Randomized to Buprenorphine/Naloxone Compared to Methadone in A Multi-site Trial. *Addiction (Abingdon, England).* 2014; 109(1): 79-87.
- [11] Potter J.S., Marino E.N., Hillhouse M.P. et al. Buprenorphine/naloxone and methadone maintenance treatment outcomes for opioid analgesic, heroin, and combined users: findings from starting treatment with agonist replacement therapies (START). *J Stud Alcohol Drugs.* 2013; 74(4): 605-613.
- [12] Crist R.C., Clarke T.K., Ang A. et al. An intronic variant in OPRD1 predicts treatment outcome for opioid dependence in African-Americans. *Neuropsychopharmacology.* 2013; 38(10): 2003-2010.
- [13] Clarke T.K., Crist R.C., Ang A. et al. Genetic variation in OPRD1 and the response to treatment for opioid dependence with buprenorphine in European-American females. *Pharmacogenomics Journal.* 2014; 14(3): 303-308.
- [14] Woody GE, Bruce D, Korhuis PT. i wsp. HIV risk reduction with buprenorphine-naloxone or methadone: findings from a randomized trial. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2014 Jul 1;66(3):288-93
- [15] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00315341>, maj 2015.
- [16] Otiashvili D., Piralishvili G., Sikharulidze Z. et al. Methadone and buprenorphine-naloxone are effective in reducing illicit buprenorphine and other opioid use, and reducing HIV risk behavior--outcomes of a randomized trial. *Drug Alcohol Depend.* 2013; 133(2): 376-382.
- [17] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01131273>, maj 2015.
- [18] Neumann A.M., Blondell R.D., Jaanimägi U. et al. A preliminary study comparing methadone and buprenorphine in

- patients with chronic pain and coexistent opioid addiction. *J. Addict. Dis.* 2013; 32(1): 68-78.
- [19] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00879996>, maj 2015.
- Buprenorfina/nalokson (Suboxone®) podawane w ramach różnych programów terapeutycznych w populacji ogólnej*
- [20] Weiss R.D., Potter J.S., Provost S.E. et al. A multi-site, two-phase, Prescription Opioid Addiction Treatment Study (POATS): rationale, design, and methodology. *Contemp. Clin. Trials.* 2010; 31(2): 189-199.
- [21] Weiss R.D., Potter J.S., Copersino M.L. et al. Conducting clinical research with prescription opioid dependence: Defining the population. *Am. J. Addict.* 2010; 19(2): 141-146.
- [22] Weiss R.D., Potter J.S., Fiellin D.A. et al. Adjunctive counseling during brief and extended buprenorphine-naloxone treatment for prescription opioid dependence: a 2-phase randomized controlled trial. *Arch. Gen. Psychiat.* 2011; 68(12): 1238-1246.
- [23] Potter J.S., Prather K., Kropp F. et al. A method to diagnose opioid dependence resulting from heroin versus prescription opioids using the Composite International Diagnostic Interview. *Contemp. Clin. Trials.* 2010; 31(2): 185-188.
- [24] Upadhyay J., Maleki N., Potter J. et al. Alterations in brain structure and functional connectivity in prescription opioid-dependent patients. *Brain.* 2010; 133(Pt 7): 2098-2114.
- [25] Upadhyay J., Maleki N., Potter J. et al. Alterations in brain structure and functional connectivity in prescription opioid-dependent patients. *Brain.* 2010; 133(Pt 7): 2098-2114. Załącznik.
- [26] Dreifuss J.A., Griffin M.L., Frost K. et al. Patient characteristics associated with buprenorphine/naloxone treatment outcome for prescription opioid dependence: Results from a multisite study. *Drug Alcohol. Depend.* 2013; 131(1-2): 112-118.
- [27] Nielsen S., Hillhouse M., Weiss R.D. et al. The relationship between primary prescription opioid and buprenorphine-naloxone induction outcomes in a prescription opioid dependent sample. *Am. J. Addict.* 2014; 23(4): 343-348.
- [28] Sparenborg S., Hu L., Sharpe-Potter J., Weiss R. Pre-existing psychiatric severity did not affect likelihood of success in the prescription opiate addiction treatment study (poats). Proceedings of the 74th Annual Scientific Meeting of the College on Problems of Drug Dependence; 2012 June 9-14, Palm Springs, CA. 2012; Abstract no: 638.
- [29] Griffin M.L., Dodd D.R., Potter J.S. et al. Baseline characteristics and treatment outcomes in prescription opioid dependent patients with and without co-occurring psychiatric disorder. *American J. Drug Alcohol Abuse.* 2014; 40(2): 157-162.
- [30] McHugh R.K., Fitzmaurice G.M., Carroll K.M. et al. Assessing craving and its relationship to subsequent prescription opioid use among treatment-seeking prescription opioid dependent patients. *Drug and Alcohol Dependence* 2014; 145: 121-126.
- [31] Weiss R.D., Griffin M.L., Potter J.S. et al. Who benefits from additional drug counseling among prescription opioid-dependent patients receiving buprenorphine-naloxone and standard medical management? *Drug Alcohol Depend.* 2014; 140:118-22.
- [32] McDermott K.A., Griffin M.L., Connery H.S. et al. Initial response as a predictor of 12-week buprenorphine-naloxone treatment response in a prescription opioid-dependent population. *J Clin Psychiatry.* 2015 Feb;76(2):189-94.
- [33] Potter J.S., Dreifuss J.A., Marino E.N. et al. The multi-site prescription opioid addiction treatment study: 18-month outcomes. *Journal of Substance Abuse Treatment* 2015 48:1 (62-69).
- [34] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00316277>, maj 2015.
- [35] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00316277>, maj 2015.
- [36] Amass L., Pukeleviciene V., Subata E. et al. A prospective, randomized, multicenter acceptability and safety study of direct buprenorphine/naloxone induction in heroin-dependent individuals. *Addiction.* 2011; 107: 142-151.
- [37] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00604188> (protokół i wyniki), maj 2015.
- [38] Fiellin D.A., Pantalon M.V., Chawarski M.C. et al. Counseling plus buprenorphine-naloxone maintenance therapy for opioid dependence. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355(4): 365-374.

- [39] Sullivan L.E., Moore B.A., Chawarski M.C. et al. Buprenorphine/naloxone treatment in primary care is associated with decreased human immunodeficiency virus risk behaviors. *J. Subst. Abuse Treat.* 2008; 35(1): 87-92.
- [40] Wang E.A., Moore B.A., Sullivan L.E. et al. Effect of Incarceration History on Outcomes of Primary Care Office-based Buprenorphine/Naloxone. *J. Gen. Intern. Med.* 2010; 25(7): 670-674.
- [41] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00023283>, maj 2015.
- [42] Barry D.T., Moore B.A., Pantalon M.V. et al. Patient Satisfaction with Primary Care Office-Based Buprenorphine/Naloxone Treatment. *J. Gen. Intern. Med.* 2007; 22(2): 242-245.
- [43] Moore B.A., Fiellin D.A., Barry D.T. et al. Primary Care Office-based Buprenorphine Treatment: Comparison of Heroin and Prescription Opioid Dependent Patients. *J. Gen. Intern. Med.* 2007; 22(4): 527-530.
- [44] Fiellin D.A., Moore B.A., Sullivan L.E. et al. Long-term treatment with buprenorphine/naloxone in primary care: results at 2-5 years. *Am. J. Addict.* 2008; 17(2): 116-120.
- [45] Sullivan L.E., Moore B.A., O'Connor R.G. et al. The Association between Cocaine Use and Treatment Outcomes in Patients Receiving Office-Based Buprenorphine/Naloxone for the Treatment of Opioid Dependence. *Am. J. Addict.* 2010; 19: 53-58.
- [46] Woody G.E., Poole S.A., Woody G.E. Extended vs short-term buprenorphine-naloxone for treatment of opioid-addicted youth A randomized trial. *JAMA.* 2008; 300(17): 2003-2011.
- [47] Warden D., Subramaniam G.A., Carmody T. et al. Predictors of attrition with buprenorphine/naloxone treatment in opioid dependent youth. *Addict. Behav.* 2012; 37(9): 1046-53.
- [48] Meade C.S., Weiss R.D., Fitzmaurice G.M. et al. HIV risk behavior in treatment-seeking opioid-dependent youth: results from a NIDA clinical trials network multisite study. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2010; 55(1): 65-72.
- [49] Subramaniam G.A., Warden D., Minhajuddin A. et al. Predictors of abstinence: National Institute of Drug Abuse multisite buprenorphine/naloxone treatment trial in opioid-dependent youth. *J. Am. Acad. Child Psych.* 2011; 50(11): 1120-1128.
- [50] Chakrabarti A., Woody G.E., Griffin M.L. et al. Predictors of buprenorphine-naloxone dosing in a 12-week treatment trial for opioid-dependent youth: secondary analyses from a NIDA Clinical Trials Network study. *Drug Alcohol Depen.* 2010; 107(2-3): 253-256.
- [51] Wilcox C.E., Bogenschutz M.P., Nakazawa M. et al. Compensation Effects on Clinical Trial Data Collection in Opioid-Dependent Young Adults. *Am. J. Drug Alcohol Abuse.* 2012; 38: 81-86.
- [52] Wilcox C.E., Bogenschutz M.P., Nakazawa M., Woody G. Concordance between self-report and urine drug screen data in adolescent opioid dependent clinical trial participants. *Addict. Behav.* 2013; 38(10): 2568-2574.
- [53] Hill K.P., Bennett H.E., Griffin M.L. et al. Association of cannabis use with opioid outcomes among opioid-dependent youth. *Drug Alcohol Depend.* 2013; 132(1-2): 342-345.
- [54] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00078130>, maj 2015.
- [55] Bell J., Shanahan M., Mutch C. et al. A randomized trial of effectiveness and cost-effectiveness of observed versus unobserved administration of buprenorphine-naloxone for heroin dependence. *Addiction.* 2007; 102(12): 1899-1907.
- [56] Bell J.R., Ryan A., Mutch C. et al. Optimising the benefits of unobserved dose administration for stable opioid maintenance patients: Follow-up of a randomised trial. *Drug Alcohol Depen.* 2008; 96: 183-186.
- [57] Amass L., Kamien J.B., Mikulich S.K. Thrice-weekly supervised dosing with the combination buprenorphine-naloxone tablet is preferred to daily supervised dosing by opioid-dependent humans. *Drug Alcohol Depen.* 2001; 61(2): 173-181.
- [58] Amass L., Kamien J.B., Mikulich S.K. Efficacy of the preference for 3-day vs. daily dosing with the Buprenorphine/Naloxone combination tablet. *NIDA Research Monograph.* 1999: 105.
- [59] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00000327>, maj 2015.
- [60] Amass L., Kamien J.B., Mikulich S.K. Efficacy of daily and alternate-day dosing regimens with the combination buprenorphine-naloxone tablet. *Drug Alcohol Depen.* 2000; 58(1-2): 143-152.
- [61] Kamien J.B., Mikulich S.K., Amass L. Efficacy of the Buprenorphine-Naloxone tablet for daily vs. alternate-day opioid dependence treatment. *NIDA Research Monograph.* 1998; 179: 230.
- [62] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00000326>, maj 2015.

- [63] Gunderson E.W., Wang X.Q., Fiellin D.A. i wsp. Unobserved versus observed office buprenorphine/naloxone induction: a pilot randomized clinical trial. *Addict. Behav.* 2010; 35(5): 537-540.
- [64] Bickel W.K., Marsch L.A., Buchhalter A.R. et al. Computerized behavior therapy for opioid-dependent outpatients: a randomized controlled trial. *Exp. Clin. Psychopharmacol.* 2008; 16(2): 132-143.
- [65] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00929253>, maj 2015.
- [66] Ling W., Hillhouse M., Domier C. et al. Buprenorphine tapering schedule and illicit opioid use. *Addiction.* 2009; 104(2): 256-265.
- [67] Saleh M.I. Modeling Longitudinal Changes in Buprenorphine Treatment Outcome for Opioid Dependence. *Pharmacopsychiatry* 2014; 47(7): Supplement 01: 251-258.
- [68] Hillhouse M., Canamar C.P., Doraimani G. et al. Participant characteristics and buprenorphine dose. *Am. J. Drug. Alcohol. Abuse.* 2011; 37(5): 453-459.
- [69] Back S.E., Payne R.L., Wahlquist A.H. et al. Comparative profiles of men and women with opioid dependence: results from a national multisite effectiveness trial. *Am. J. Drug Alcohol Abuse.* 2011; 37(5): 313-323.
- [70] Barbosa-Leiker C., McPherson S., Mamey MR. et al. Psychometric properties of the adjective rating scale for withdrawal across treatment groups, gender, and over time. *J. Subst. Abuse Treat.* 2014; 46(2): 251-256.
- [71] McPherson S., Barbosa-Leiker C., McDonnell M. et al. Longitudinal missing data strategies for substance use clinical trials using generalized estimating equations: an example with a buprenorphine trial. *Hum. Psychopharmacol.* 2013; 28(5): 506-515.
- [72] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00078117>, maj 2015.
- [73] Miotto K., Hillhouse M., Donovan R. et al. Comparison of buprenorphine treatment for opioid dependence in 3 settings. *J. Addict. Med.* 2012; 6(1): 68-76.
- [74] Cunningham-Rathner J., Miotto K., Donovan R. et al. Setting affects the treatment of opiate dependence using buprenorphine/naloxone. *Drug Alcohol Depen.* 2001; 63: S36, Abstract 135.
- [75] Blondell RD., Ashrafioun L., Dambra CM., et al. A Clinical Trial Comparing Tapering Doses of Buprenorphine with Steady Doses for Chronic Pain and Co-existent Opioid Addiction. *J. Addict. Med.* 2010 Sep;4(3):140-6.
- [76] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00552578>, maj 2015.
- [77] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00552578>, maj 2015.
- [78] Lucas G.M., Beauchamp G., Aramrattana A. et al. Short-term safety of buprenorphine/naloxone in HIV-seronegative opioid-dependent Chinese and Thai drug injectors enrolled in HIV Prevention Trials Network 058. *Int. J. Drug Policy.* 2012; 23(2): 162-165.
- [79] Sugarman J., Corneli A., Donnell D. et al. Are there adverse consequences of quizzing during informed consent for HIV research? *J. Med. Ethics.* 2011; 37(11): 693-697.
- [80] Lucas GM, Young A, Donnell D. i wsp. Hepatotoxicity in a 52-week randomized trial of short-term versus long-term treatment with buprenorphine/naloxone in HIV-negative injection opioid users in China and Thailand. *Drug Alcohol Depend.* 2014 Sep 1;142:139-45 .
- [81] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00270257>, maj 2015.
- [82] Fiellin D.A., Barry D.T., Sullivan L.E. et al. A randomized trial of cognitive behavioral therapy in primary care-based buprenorphine. *Am. J. Med.* 2013; 126(1): 74.e11-17.
- [83] Cutter C.J., Barry D.T., Moore B.A. et al. Cognitive behavioral therapy session attendance, retention and opioid use in primary-care-based buprenorphine/naloxone treatment. *Proceedings of the 72th Annual Scientific Meeting of the College on Problems of Drug Dependence*; 2010 June 12-17; Scottsdale, Arizona. USA. 2010; pg. 35.
- [84] Edelman E.J., Moore B.A., Caffrey S. et al. HIV testing and sexual risk reduction counseling in office-based buprenorphine/naloxone treatment. *J. Addict. Med.* 2013; 7(6): 410-416.
- [85] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00548275>, maj 2015.
- [86] Mitchell S.G., Gryczynski J., Schwartz R.P. et al. A randomized trial of intensive outpatient (IOP) vs. standard outpatient (OP) buprenorphine treatment for African Americans. *Drug Alcohol Depend.* 2013; 128(3): 222-229.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



- [87] Nielsen S., Hillhouse M., Mooney L. et al. Comparing buprenorphine induction experience with heroin and prescription opioid users. *J. Subst. Abuse Treat.* 2012; 43(3): 285-290.
- [88] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00591617>, maj 2015.
- [89] Liebschutz J.M., Crooks D., Herman D. et al. Buprenorphine treatment for hospitalized, opioid-dependent patients: A randomized clinical trial. *JAMA Internal Medicine* 2014 174:8 (1369-1376).

Buprenorfina/nalokson (Suboxone®) podawane w ramach różnych programów terapeutycznych w populacji nosicieli wirusa HIV

- [90] Lucas G.M., Chaundhry A., Hsu J. et al. Clinic-based Treatment for Opioid-dependent HIV-infected Patients versus Referral to an Opioid Treatment Program: A Randomized Controlled Trial. *Ann. Intern. Med.* 2010; 152(11): 704-711.
- [91] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00130819>, maj 2015.
- [92] Sullivan L.E., Barry D., Moore B.A. et al. A trial of integrated buprenorphine/naloxone and HIV clinical care. *Clin. Infect. Dis.* 2006; 43(Suppl.4): S184-S190.
- [93] Tetrault J.M., Moore B.A., Barry D.T. et al. Brief versus extended counseling along with buprenorphine/naloxone for HIV-infected opioid dependent patients. *J. Subst. Abuse Treat.* 2012; 43(4): 433-439.
- [94] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00317460>, maj 2015.

Badania pierwotne nierandomizowane (non-RCT) – I linia leczenia

Buprenorfina/nalokson (Suboxone®) vs metadon w populacji ogólnej

- [95] Rapeli P., Fabritius C., Alho H. et al. Methadone vs. buprenorphine/naloxone during early opioid substitution treatment: a naturalistic comparison of cognitive performance relative to healthy controls. *BMC Clinical Pharmacology.* 2007, 7: 5.
- [96] Rapeli P., Fabritius C., Kalska H. et al. Memory function in opioid-dependent patients treated with methadone or buprenorphine along with benzodiazepine: longitudinal change in comparison to healthy individuals. *Subst. Abuse Treat. Pr.* 2009; 4(6): 1-15.

Buprenorfina/nalokson (Suboxone®) podawane w ramach różnych programów terapeutycznych w populacji ogólnej

- [97] Mintzer M.Z., Correia C.J., Strain E.C. A dose-effect study of repeated administration of buprenorphine/naloxone on performance in opioid-dependent volunteers. *Drug Alcohol Depend.* 2004; 74: 205-209.
- [98] Moore B.A., Barry D.T., Sullivan L.E. et al. Counseling and directly observed medication for primary care buprenorphine/naloxone maintenance: a pilot study. *J. Addict. Med.* 2012; 6: 205-211.

Badania pierwotne randomizowane (RCT) – II linia leczenia

Buprenorfina/nalokson (Suboxone®) vs metadon lub vs placebo w populacji ogólnej

- [99] Rosado J., Walsh S.L., Bigelow G.E. et al. Sublingual buprenorphine/naloxone precipitated withdrawal in subjects maintained on 100mg of daily methadone. *Drug Alcohol Depend.* 2007; 90(2-3): 261-269.
- [100] Załącznik do badania: Rosado J., Walsh S.L., Bigelow G.E. et al. Sublingual buprenorphine/naloxone precipitated withdrawal in subjects maintained on 100mg of daily methadone. *Drug Alcohol Depend.* 2007; 90(2-3): 261-269

Buprenorfina/nalokson (Suboxone®) vs buprenorfina w populacji ogólnej

- [101] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00605033> (protokół i wyniki), maj 2015.

B. Badania o niższej wiarygodności

Badania randomizowane (niezupełnie odpowiadające założeniom analizy)

- [102] Law F.D., Myles J.S., Nutt D.J. RCT of suboxone (buprenorphine/naloxone) vs methadone/lofexidine for stabilization and withdrawal of low dose outpatient opiate addicts. *Drug Alcohol Depend.* 2002; 66(Suppl.): S100, Abstract 375.
- [103] Brown R., Gassman M., Hetzel S., Berger L. Community-based treatment for opioid dependent offenders: A pilot study. *Am. J. Addict.* 2013; 22(5): 500-502.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



- [104] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01082679>, maj 2015.
- [105] Rosenthal R.N., Ling W., Casadonte P. et al. Buprenorphine implants for treatment of opioid dependence: randomized comparison to placebo and sublingual buprenorphine/naloxone. *Addiction*. 2013; 108(12): 2141-2149.
- [106] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01114308>, maj 2015.
- [107] Lintzeris N., Leung S.Y., Dunlop A.J. et al. A randomized controlled trial of sublingual buprenorphine-naloxone film versus tablets in the management of opioid dependence. *Drug Alcohol Depend*. 2013; 131: 119-126.

Badania obserwacyjne

Badania z grupą kontrolną

Badania prospektywne

Buprenorfina/nalokson (Suboxone®) vs metadon w populacji ogólnej

- [108] McKeganey N., Russell C., Cockayne L. Medically assisted recovery from opiate dependence within the context of the UK drug strategy: Methadone and Suboxone (buprenorphine-naloxone) patients compared. *J. Subst. Abuse Treat*. 2013; 44(1): 97-102.

Buprenorfina/nalokson (Suboxone®) podawane w ramach różnych programów terapeutycznych w populacji ogólnej

- [109] Lee J.D., Grossman E., Truncali A. et al. Buprenorphine-naloxone maintenance following release from jail. *Subst. Abuse* 2012; 33(1): 40-47.
- [110] Bazazi A.R., Yokell M., Fu J.J. et al. Illicit use of buprenorphine/naloxon among injecting and noninjecting opioid users. *J. Addict. Med*. 2011; 5(3): 175-180.

Buprenorfina/nalokson (Suboxone®) vs metadon w populacji ogólnej w II linii leczenia

- [111] Curcio F., Franco T., Topa M. et al. Buprenorphine/naloxone versus methadone in opioid dependence: a longitudinal survey. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. 2011; 15(8): 871-874.

Badania retrospektywne

Buprenorfina/nalokson (Suboxone®) podawane w ramach różnych programów terapeutycznych w populacji ogólnej

- [112] Caldiero R.M., Parran T.V., Adelman C.L. et al. Inpatient Initiation of Buprenorphine Maintenance vs. Detoxification: Can Retention of Opioid-Dependent Patients in Outpatient Counseling Be Improved? *Am. J. Addict*. 2006; 15: 1-7.

Buprenorfina/nalokson (Suboxone®) vs metadon vs buprenorfina w populacji ogólnej

- [113] Degenhardt L., Larance B.K., Bell J.R. et al. Injection of medications used in opioid substitution treatment in Australia after the introduction of a mixed partial agonist-antagonist formulation. *MJA*. 2009; 191(3): 161-165.
- [114] Larance B., Degenhardt L., Lintzeris N. et al. Post-marketing surveillance of buprenorphine-naloxone in Australia: diversion, injection and adherence with supervised dosing. *Drug Alcohol Depend*. 2011; 118: 265-273.
- [115] Proctor S.L., Copeland A.L., Kopak A.M. et al. A naturalistic comparison of the effectiveness of methadone and two sublingual formulations of buprenorphine on maintenance treatment outcomes: Findings from a retrospective multisite study. *Experimental and Clinical Psychopharmacology* 2014; 22(5): 424-433

Buprenorfina/nalokson (Suboxone®)/ buprenorfina vs metadon w populacji ogólnej

- [116] Geitona M., Carayanni V., Petratos P. Economic evaluation of opioid substitution treatment in Greece. *Heroin Addict. Relat. Clin. Probl*. 2012; 14(3): 77-88.

Buprenorfina/nalokson (Suboxone®) vs buprenorfina

- [117] Lavonas E.J., Banner W., Bradt P. et al. Root causes, clinical effects, and outcomes of unintentional exposures to buprenorphine by young children. *J. Pediatr*. 2013; 163: 1377-1383.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Badania bez grupy kontrolnej (opisowe)

Badania prospektywne

Buprenorfina/nalokson (Suboxone®) podawane w ramach różnych programów terapeutycznych w populacji ogólnej

- [118] Lee J.D., Grossman E., Di Rocco D. et al. Home buprenorphine/naloxone induction in primary care. *J. Gen. Intern. Med.* 2009; 24(2): 226-232.
- [119] Mintzer I.L., Eisenberg M., Terra M. et al. Treating opioid addiction with buprenorphine-naloxone in community-based primary care settings. *Ann. Fam. Med.* 2007; 5(2): 146-150.
- [120] Tacke U., Uosukainen H., Kananen M. et al. A pilot study about the feasibility and cost-effectiveness of electronic compliance monitoring in substitution treatment with buprenorphine-naloxone combination. *J. Opioid Manag.* 2009; 5(6): 321-329.
- [121] Uosukainen H., Pentikainen H., Tacke U. The effect of an electronic medicine dispenser on diversion of buprenorphine-naloxone-experience from a medium-sized Finnish City. *J. Subst. Abuse Treat.* 2013; 45(1): 143-147.
- [122] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01182402>, maj 2015
- [123] Baker J.R., Best A.M., Pade P.A. et al. Effect of Buprenorphine and Antiretroviral Agents on the QT Interval in Opioid-Dependent Patients. *Ann. Pharmacother.* 2006; 40: 392-396.
- [124] D'Amore A., Romano F., Biancolillo V et al. Evaluation of buprenorphine dosage adequacy in opioid receptor agonist substitution therapy for heroin dependence: first use of the BUprenorphine-naloxone Dosage Adequacy eVALuation (BUDAVA) questionnaire. *Clin. Drug Investig.* 2012; 32(7): 427-432.

Buprenorfina/nalokson (Suboxone®) podawane w ramach różnych programów terapeutycznych w populacji nosicieli wirusa HIV

- [125] Springer S.A., Chen S., Altice F.L. Improved HIV and Substance Abuse Treatment Outcomes for Released HIV-Infected Prisoners: The Impact of Buprenorphine Treatment. *J. Urban Health* 2010; 87(4): 592-602.
- [126] Weiss L., Egan J.E., Botsko M. et al. The BHIVES Collaborative: Organization and Evaluation of a Multisite Demonstration of Integrated Buprenorphine/Naloxone and HIV Treatment. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2011; 56(Suppl.1): S7-S13.
- [127] Chaudhry A.A., Botsko M., Weiss L. et al. Participant Characteristics and HIV Risk Behaviors Among Individuals Entering Integrated Buprenorphine/Naloxone and HIV Care. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2011; 56(Suppl.1): S14-S21.
- [128] Fiellin D.A., Weiss L., Botsko M. et al. Drug treatment outcomes among HIV-infected opioid-dependent patients receiving buprenorphine/naloxone. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2011; 56(Suppl.1): S33-S38.
- [129] Altice F.L., Bruce R.D., Lucas G.M. et al. HIV treatment outcomes among HIV-infected, opioid-dependent patients receiving buprenorphine/naloxone treatment within HIV clinical care settings: results from a multisite study. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2011; 56(Suppl.1): S22-S32.
- [130] Sullivan L.E., Botsko M., Cunningham C.O. et al. The Impact of Cocaine Use on Outcomes in HIV-Infected Patients Receiving Buprenorphine/Naloxone. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2011; 56: S54-S61.
- [131] Egan J.E., Netherland J., Gass J. et al. Patient Perspectives on Buprenorphine/Naloxone Treatment in the Context of HIV Care. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2011; 56: S46-S53.
- [132] Vergara-Rodriguez P., Tozzi M.J., Botsko M. et al. Hepatic Safety and Lack of Antiretroviral Interactions With Buprenorphine/Naloxone in HIV-Infected Opioid-Dependent Patients. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2011; 56: S62-S67.
- [133] Weiss L., Netherland J., Egan J.E. et al. Integration of Buprenorphine/Naloxone Treatment into HIV Clinical Care: Lessons From the BHIVES Collaborative. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2011; 56: S68-S75.
- [134] Finkelstein R., Netherland J., Sylla L. et al. Policy Implications of Integrating Buprenorphine/Naloxone Treatment and HIV Care. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2011; 56: S98-S104.
- [135] Korthuis P.T., Fiellin D.A., Fu R. et al. Improving adherence to HIV quality of care indicators in persons with opioid dependence: the role of buprenorphine. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2011; 56 (Suppl 1): S83-90.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



- [136] Cheever L.W., Kresina T.F., Cajina A. et al. A model federal collaborative to increase patient access to buprenorphine treatment in HIV primary care. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2011; 56 Suppl 1: S3-6.
- [137] Friedland G., Vlahov D. Integration of buprenorphine for substance-abuse treatment by HIV care providers. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2011; 56 Suppl 1: S1-2.
- [138] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00263458>, maj 2015.

Buprenorfina/nalokson (Suboxone®) vs buprenorfina vs metadon w populacji ogólnej w I i II linii leczenia

- [139] Apelt S.M., Scherbaum N., Golz J. et al. Safety, effectiveness and tolerance of buprenorphine-naloxone in the treatment of opioid dependence: results from a Nationwide non-interventional study in routine care. *Pharmacopsychiatry.* 2013; 46(3): 94-107.
- [140] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00723749>, maj 2015.

Buprenorfina/nalokson (Suboxone®) podawane w ramach różnych programów terapeutycznych w populacji ogólnej w II linii leczenia

- [141] Bell J., Byron G., Gibson A. et al. A pilot study of buprenorphine-naloxone combination tablet (Suboxone) in treatment of opioid dependence. *Drug Alcohol Rev.* 2004; 23(3): 311-317.
- [142] Daulouède J.P., Caer Y., Galland P. et al. Preference for buprenorphine/naloxone and buprenorphine among patients receiving buprenorphine maintenance therapy in France: a prospective, multicenter study. *J. Subst. Abuse Treat.* 2010; 38(1): 83-89.
- [143] Daulouède J.P., Caer Y., Galland P. et al. Preferences for Buprenorphine/Naloxone (Suboxone®) and Buprenorphine (Subutex®) in Patients Receiving Buprenorphine Maintenance Therapy in France: A Prospective, Multicentre Study. *Heroin Addict. Relat. Clin. Probl.* 2009; 11(1): 41-42.
- [144] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00684073> (protokół i wyniki), maj 2015.
- [145] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00725608> (protokół i wyniki), maj 2015.
- [146] Magnelli F., Biondi L., Calabria R. et al. Safety and efficacy of buprenorphine/naloxone in opioid-dependant patients. An Italian observational study. *Clin. Drug Investig.* 2010; 30(Suppl.1): 21-26.
- [147] Stimolo C., Del Favero V., Zecchinato G. et al. Safety and tolerability of the switch from buprenorphine to buprenorphine/naloxone in an Italian Addiction Treatment Centre. *Clin. Drug Investig.* 2010; 30(Suppl.1): 27-31.
- [148] Amato P. Clinical experience with fortnightly buprenorphine/naloxone versus buprenorphine in Italy. Preliminary observational data in an office-based setting. *Clin. Drug Investig.* 2010; 30(Suppl.1): 33-39.
- [149] Montesano F., Zaccone D., Battaglia E., et al. Therapeutic Switch to Buprenorphine/Naloxone from Buprenorphine Alone: Clinical Experience in an Italian Addiction Centre. *Clin. Drug Investigation.* 2010 Supplement 1, Vol. 30, p13-19.
- [150] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00723749> (protokół i wyniki), maj 2015.

Badania retrospektywne

Buprenorfina/nalokson (Suboxone®) podawane w ramach różnych programów terapeutycznych w populacji ogólnej

- [151] Sullivan L.E., Chawarski M., O`Connor P. et al. The practice of office-based buprenorphine treatment of opioid dependence: is it associated with new patients entering into treatment? *Drug Alcohol Depen.* 2005; 79: 113-116.
- [152] Cunningham C., Giovanniello A., Sacajiu G. et al. Buprenorphine Treatment in an Urban Community Health Center: What to Expect. *Fam. Med.* 2008; 40(7): 500-506.
- [153] Zah V., Aballea S., Guelfucci F., Clay F. et al. Retrospective analysis of the impact of persistence on health care charges among opioid-dependent patients treated with buprenorphine/naloxone using an insurance database in the United States. *Value Health.* 2011; 4: A199.
- [154] Zah V., Aballea S., Guelfucci F. et al. PMH73 Retrospective Analysis Of The Impact Of Persistence On Health Care Charges Among Opioid-Dependent Patients Treated With Buprenorphine/Naloxone Using An Insurance Database In The

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



United States. Value in Health, Volume 14, Issue 3, May 2011, Pages A199. Poster available from: http://www.creativ-ceutical.com/presentation.pdf/ISPOR%20Suboxone_Opioid%20dependence.pdf, maj 2015.

- [155] Neumann A.M., Blondell R.D., Azadfar M. et al. Primary care patient characteristics associated with completion of 6-month buprenorphine treatment. *Addict. Behav.* 2013; 38(11): 2724-2728.

Buprenorfina/nalokson (Suboxone®) vs metadon w populacji ogólnej

- [156] Tanner G.R., Bordon N., Conroy S. et al. Comparing methadone and Suboxone in applied treatment settings: The experiences of maintenance patients in Lanarkshire. *J. Subst. Use.* 2011; 16(3): 171-178.

Buprenorfina/nalokson (Suboxone®) podawane w ramach różnych programów terapeutycznych w populacji ogólnej w II linii leczenia

- [157] Simojoki K., Vormaa H., Alho H. A retrospective evaluation of patients switched from buprenorphine (Subutex) to the buprenorphine/naloxone combination (Suboxone). *Subst. Abuse Treat. Prev. Policy.* 2008; 3: 16.

Opisy przypadków

- [158] Bruce R.D., Altice F.L. Case series on the safe use of buprenorphine/naloxone in individuals with acute hepatitis C infection and abnormal hepatic liver transaminases. *Am. J. Drug Alcohol Abuse.* 2007; 33(6): 869-874.
- [159] DeMaria P.A., Patkar A.A. The implementation of Buprenorphine/Naloxone in College Health Practice. *J. Am. Coll. Health* 2008; 56(4): 391-393.
- [160] Martin H.A. The possible consequences of combining Lorazepam and buprenorphine/naloxone: a case review. *J. Emerg. Nurs.* 2011; 37(2): 200-202.
- [161] Ritvo J.I., Koonce R., Thurstone C.C. et al. Tramadol Dependence: Treatment with Buprenorphine/Naloxone. *Am. J. Addict.* 2007; 16: 67-68.
- [162] Varma A., Smigiel J., Eck N., Brooks S. Bethanechol for buprenorphine-related urinary hesitancy: a case series. *J. Addict. Med.* 2011; 5(3): 227-228.
- [163] Isenberg D., Wong S.C., Curtis J.A. Serotonin syndrome triggered by a single dose of suboxone. *Am. J. Emerg. Med.* 2008; 26(7): 840.e3-5.
- [164] Welsh C., Sherman S.G., Tobin K.E. A case of heroin overdose reversed by sublingually administered buprenorphine/naloxone (Suboxone). *Addiction.* 2008; 103(7): 1226-1228.
- [165] Schwarz K.A., Cantrell F.L., Vohra R.B. et al. Suboxone (buprenorphine/naloxone) toxicity in pediatric patients: a case report. *Pediatr. Emerg. Care.* 2007; 23(9): 651-652.
- [166] Kim H.K., Smiddy M., Hoffman R.S. et al. Buprenorphine may not be as safe as you think: a pediatric fatality from unintentional exposure. *Pediatrics.* 2012; 130(6): e1700-1703.
- [167] Suzuki J., Park E.M. Buprenorphine/naloxone and dental caries: a case report. *Am. J. Addict.* 2012; 21(5): 494-495.
- [168] Westermeyer J., McCance-Katz E.F. Course and treatment of buprenorphine/naloxone withdrawal: an analysis of case reports. *Am. J. Addict.* 2012; 21(5): 401-403.
- [169] Yokell M.A., Zaller N.D., Green T.C. et al. Intravenous use of illicit buprenorphine/naloxone to reverse an acute heroin overdose. *J. Opioid Manag.* 2012; 8(1): 63-66.
- [170] Edwards R.T., McCormick-Deaton C., Hosanagar A. Acute urinary retention secondary to buprenorphine administration. *Am. J. Emerg. Med.* 2014; 32(1): 109.
- [171] McCormick Z., Chu S.K., Chang-Chien G.C., Joseph P. Acute pain control challenges with buprenorphine/naloxone therapy in a patient with compartment syndrome secondary to McArdle's disease: a case report and review. *Pain Med.* 2013; 14(8): 1187-1191.
- [172] Chudgar NP, Greenblatt L. 23-year-old woman being treated for opioid dependence, unexpected weight gain. *J Fam Pract.* 2014;63(7): 366-7.

C. Badania nieopublikowane (w toku)

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



- [173] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00901875>, maj 2015.
- [174] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00955162>, maj 2015.
- [175] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01908842>, maj 2015.
- [176] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01592461>, maj 2015.
- [177] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00574067>, maj 2015.
- [178] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00877591>, maj 2015.
- [179] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01560221>, maj 2015.
- [180] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00227357>, maj 2015.
- [181] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01550341>, maj 2015.
- [182] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00218595>, maj 2015.
- [183] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01182402>, maj 2015.
- [184] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00117741>, maj 2015.
- [185] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00015288>, maj 2015.
- [186] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00007527>, maj 2015.
- [187] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00000355>, maj 2015.
- [188] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00015171>, maj 2015.
- [189] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00149539>, maj 2015.
- [190] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00134888>, maj 2015.
- [191] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00000344>, maj 2015.
- [192] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00000353>, maj 2015.
- [193] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00015340>, maj 2015.
- [194] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00000328>, maj 2015.
- [195] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00622596>, maj 2015.
- [196] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00000298>, maj 2015.
- [197] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00000243>, maj 2015.
- [198] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01779973>, maj 2015.
- [199] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00682591>, maj 2015.
- [200] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01648270>, maj 2015.
- [201] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01668706>, maj 2015.
- [202] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01843751>, maj 2015.
- [203] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01936857>, maj 2015.
- [204] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00733720>, maj 2015.
- [205] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02357901>, maj 2015.
- [206] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00637000>, maj 2015.
- [207] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01760473>, maj 2015.

D. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa

ChPL, EPAR, EMA

- [208] Charakterystyka Produktu Leczniczego Suboxone®.
- [209] Raport EPAR dla ogółu społeczeństwa.

FDA

- [210] Charakterystyka Produktu Leczniczego Suboxone®.
- [211] NDA 20-733 Suboxone® (buprenorfine and naloxone) sublingual tablet CIII. Initial REMS approval. December 2011.
- [212] <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM191533.pdf>, maj 2014.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Inne doniesienia naukowe (badania RCT niespełniające kryteriów włączenia, opracowania wtórne, bądź badania dotyczące interakcji międzylekowych)

Opracowania wtórne

- [213] Bridge T.P., Fudala P.J., Herbert S. et al. Safety and health policy considerations related to the use of buprenorphine/naloxone as an office-based treatment for opiate dependence. *Drug Alcohol Depend.* 2003; 70(2 Suppl): S79-85.
- [214] Murnion B. Management of opioid substitution therapy during medical intervention. *Intern. Med. J.* 2012; 42(3): 242-246.
- [215] Sekar V., Tomaka F., Lefebvre E. et al. Pharmacokinetic interactions between darunavir/ritonavir and opioid maintenance therapy using methadone or buprenorphine/naloxone. *J. Clin. Pharmacol.* 2011; 51(2): 271-278.

Badania dotyczące interakcji produktu leczniczego Suboxone® z innymi lekami

- [216] Luo X., Trevejo J., van Heeswijk R.P. et al. Effect of telaprevir on the pharmacokinetics of buprenorphine in volunteers on stable buprenorphine/naloxone maintenance therapy. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2012; 56(7): 3641-3647.
- [217] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01275599>, maj 2015.
- [218] Bruce R.D., Altice F.L., Moody D.E. et al. Pharmacokinetic interactions between buprenorphine/naloxone and tipranavir/ritonavir in HIV-negative subjects chronically receiving buprenorphine/naloxone. *Drug Alcohol Depend.* 2009; 105(3): 234-239.
- [219] Bruce R.D., Moody D.E., Fang W.B. et al. Tipranavir/ritonavir induction of buprenorphine glucuronide metabolism in HIV-negative subjects chronically receiving buprenorphine/naloxone. *Am. J. Drug Alcohol Abuse.* 2011; 37(4): 224-228.
- [220] Bruce R.D., Moody D.E., Chodkowski D. et al. Pharmacokinetic interactions between buprenorphine/naloxone and raltegravir in subjects receiving chronic buprenorphine/naloxone treatment. *Am. J. Drug Alcohol Abuse.* 2013; 39(2): 80-85.
- [221] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00858962>, maj 2015.
- [222] Gruber V.A., Rainey P.M., Moody D.E. et al. Interactions between buprenorphine and the protease inhibitors darunavir-ritonavir and fosamprenavir-ritonavir. *Clin. Infect. Dis.* 2012; 54(3): 414-423.

E. Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne, raporty HTA)

Przeglądy systematyczne

- [223] Minozzi S., Amato L., Davoli M. Maintenance treatments for opiate dependent adolescent. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009; NO: 2.
- [224] Minozzi S., Amato L., Bellisario C., Davoli M. Maintenance treatments for opiate-dependent adolescents. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; NO: 6.
- [225] Ducharme S., Fraser R., Gill K. Update on the clinical use of buprenorphine: In opioid-related disorders. *Canad. Family Physician.* 2012; 58(1): 37-41+e9-e14.
- [226] Soyka M., Kranzler H.R., Van Den Brink W. et al. The world federation of societies of biological psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of substance use and related disorders. Part 2: Opioid dependence. *World J. Biol. Psych.* 2011; 12(3): 160-187.
- [227] Raisch D.W., Fye C.L., Boardman K.D. et al. Opioid dependence treatment, including buprenorphine/naloxone. *Ann. Pharmacother.* 2002; 36(2): 312-321.
- [228] Fareed A., Vayalapalli S., Casarella J. et al. Heroin anticraving medications: A systematic review. *Am. J. Drug Alcohol Abuse.* 2010; 36(6): 332-341.
- [229] Maremmani I, Gerra G. Buprenorphine-based regimens and methadone for the medical management of opioid dependence: selecting the appropriate drug for treatment. *Am. J. Addict.* 2010; 19(6): 557-568.
- [230] Orman J.S., Keating G.M. Buprenorphine/naloxone: a review of its use in the treatment of opioid dependence. *Drugs.*

- 2009; 69(5): 577-607.
- [231] Amato L., Minozzi S., Davoli M. et al. Psychosocial combined with agonist maintenance treatments versus agonist maintenance treatments alone for treatment of opioid dependence. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008; 4 Article Number CD004147.
- [232] Amato L., Minozzi S., Davoli M., Vecchi S. Psychosocial combined with agonist maintenance treatments versus agonist maintenance treatments alone for treatment of opioid dependence. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011; 10.
- [233] Gunderson E.W. and Fiellin D.A. Office-based maintenance treatment of opioid dependence: How does it compare with traditional approaches? *CNS Drugs.* 2008; 22(2): 99-111.
- [234] Boothby L.A., Doering P.L. Buprenorphine for the treatment of opioid dependence. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2007; 64(3): 266-272.
- [235] Fiellin D.A., Kleber H., Trumble-Hejduk J.G. et al. Consensus statement on office-based treatment of opioid dependence using buprenorphine. *J. Subst. Abuse Treat.* 2004; 27(2): 153-159.
- [236] Sung S., Conry J.M. Role of buprenorphine in the management of heroin addiction. *Ann. Pharmacother.* 2006; 40(3): 501-505.
- [237] Boatwright D.E. Buprenorphine and addiction: challenges for the pharmacist. *J. Am. Pharm. Assoc (Wash).* 2002; 42(3): 432-438.
- [238] Bonhomme J., Shim R.S., Gooden R. et al. Opioid addiction and abuse in primary care practice: a comparison of methadone and buprenorphine as treatment options. *J. Natl. Med. Assoc.* 2012; 104(7-8): 342-350.
- [239] Colson J., Helm S., Silverman S.M. Office-based opioid dependence treatment. *Pain Physician.* 2012; 15(3 Suppl.): ES231-236.
- [240] Wong S., Ordean A., Kahan M. et al. Substance use in pregnancy: No. 256, April 2011. *Int. J. Gynecol. Obstetr.* 2011; 114(2): 190-202.
- [241] Rahimi-Movaghar A., Amin-Esmaeili M., Hefazi M. et al. Pharmacological therapies for maintenance treatments of opium dependence. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; NO: 1.
- [242] Perry A.E., Neilson M., Martyn-St James M. et al. Pharmacological interventions for drug-using offenders. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 12: CD010862.
- [243] Soyka M. Buprenorphine and buprenorphine/naloxone intoxication in children - how strong is the risk? *Curr. Drug Abuse Rev.* 2013; 6(1): 63-70.
- [244] Soyka M. Buprenorphine use in pregnant opioid users: a critical review. *CNS Drugs.* 2013; 27(8): 653-662.
- [245] Mauger S., Fraser R., Gill K. Utilizing buprenorphine-naloxone to treat illicit and prescription-opioid dependence. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2014; 10: 587-598.
- [246] Thomas C.P., Fullerton C.A., Kim M. et al. Medication-assisted treatment with buprenorphine: Assessing the evidence. *Psychiatr. Serv.* 2014; 65(2): 158-170.
- [247] Hedrich D., Alves P., Farrell M. et al. The effectiveness of opioid maintenance treatment in prison settings: a systematic review. *Addiction* 2012; 107(3): 501-517.
- [248] Dennis B.B., Naji L., Bawor M., et al. The effectiveness of opioid substitution treatments for patients with opioid dependence: A systematic review and multiple treatment comparison protocol. *Systematic Reviews* 2014 3(1): Article Number 105.
- [249] Garcia-Portilla M.P., Bobes-Bascaran M.T., Bascaran M.T. et al. Long term outcomes of pharmacological treatments for opioid dependence: does methadone still lead the pack? *Br J Clin Pharmacol.* 2014; 77(2): 272-84.

Raporty HTA

- [250] All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG). Final Appraisal Report. Buprenorphine/naloxone (Suboxone®) as substitution treatment for opioid dependence. Advice No: 1108. June 2008.
- [251] Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CEDAC final recommendation and reasons for recommendations. Buprenorphine/naloxone (Suboxone® - Schering-Plough Canaa Inc.). September 24, 2008.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



- [252] FDA. Dokumenty rejestracyjne produktu leczniczego Suboxone®. 2002 (8 części).
- [253] EMA. Scientific discussion. 2006.
- [254] Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Buprenorphine/naloxone (Suboxone) film versus buprenorphine/naloxone tablets for the treatment of opioid addiction: comparative safety. Health Technology Assessment Database. 2014; 3.
- [255] Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Suboxone versus methadone for the treatment of opioid dependence: a review of the clinical and cost-effectiveness. Health Technology Assessment Database. 2013; 3.

Porównanie buprenorfiny z metadonem

Przeglądy systematyczne

- [256] Mattick R.P., Kimber J., Breen C. et al. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. Cochrane Database Syst Rev. 2008; NO: 3.
- [257] Mattick R.P., Breen C., Kimber J., Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. Cochrane Database Syst Rev. 2014; NO: 2.
- [258] Connock M., Juarez-Garcia A., Jowett S. et al. Methadone and buprenorphine for the management of opioid dependence: a systematic review and economic evaluation. HTA. 2007; 11(9): 1-192.

Badania RCT

- [259] Harris A.H., Gospodarevskaya E., Ritter A.J. A randomised trial of the cost effectiveness of buprenorphine as an alternative to methadone maintenance treatment for heroin dependence in a primary care setting. Pharmacoeconomics. 2005; 23(1): 77-91.
- [260] Ahmadi J. Methadone versus buprenorphine maintenance for the treatment of heroin-dependent outpatients. Journal of Substance Abuse Treatment 2003;24(3):217-20.
- [261] Fischer G., Gombas W., Eder H., Jagsch R., Peterzell A., Stuhlinger G., et al. Buprenorphine versus methadone maintenance for the treatment of opioid dependence. Addiction 1999;94(9):1337-47..
- [262] Johnson R., Jaffe J., Fudala P. A controlled trial of buprenorphine treatment for opioid dependence. JAMA 1992; 267(20):2750-5.
- [263] Johnson R.E., Chutuape M.A., Strain E.C., et al. A comparison of levomethadyl acetate, buprenorphine and methadone for opioid dependence. New England Journal of Medicine 2000;343(18):1290-7.
- [264] Kamien J.B., Branstetter S.A., Amass L. Buprenorphinenaloxone versus methadone maintenance therapy: A randomised double-blind trial with opioid dependent patients. Heroin Addiction and Related Clinical Problems 2008;10(4):5-18.
- [265] Kosten T., Schottenfeld R., Ziedonis D., Falcioni J. Buprenorphine versus methadone maintenance for opioid dependence. Journal of Nervous and Mental Disease 1993;181(6):358-64.
- [266] Ling W., Wesson D., Charuvastra C., Klett J. A controlled trial comparing buprenorphine and methadone maintenance in opioid dependence. Archives of General Psychiatry 1996;53 (5):401-7.
- [267] Lintzeris N., Ritter A., Panjari M., et al. Implementing buprenorphine treatment in community settings in Australia: Experiences from the buprenorphine implementation trial. American Journal on Addictions 2004; 13 Suppl 1:S29-S41.
- [268] Magura S., Lee J.D., Hershberger J., Joseph H. et al. Buprenorphine and methadone maintenance in jail and post-release: A randomized clinical trial. Drug and Alcohol Dependence 2009;99(1-3):222-30.
- [269] Mattick R.P., Ali R., White J., O'Brien S. et al. Buprenorphine versus methadone maintenance therapy: A randomised double-blind with 405 opioid-dependent patients. Addiction 2003;98(4):441-52.
- [270] Neri S., Bruno C.M., Pulvirenti D., et al. Randomised clinical trial to compare the effects of methadone and buprenorphine on the immune system in drug abusers. Psychopharmacology 2005;179(3) 700-4.
- [271] Oliveto A.H., Feingold A., Schottenfeld R., Jatlow P., Kosten T.R. Desipramine in opioid-dependent cocaine abusers maintained on methadone or buprenorphine. Archives of General Psychiatry 1999;56(9):812-20.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



- [272] Petitjean S., Stohler R., Déglon J.J., et al. Double-blind randomised trial of buprenorphine and methadone in opiate dependence. *Drug and Alcohol Dependence* 2001;62(1):97–104.
- [273] Strain E., Stitzer M., Liebson I., Bigelow G. Comparison of buprenorphine and methadone in the treatment of opioid dependence. *American Journal of Psychiatry* 1994a;151(7):1025–30.
- [274] Strain E., Stitzer M., Liebson I., Bigelow G. Buprenorphine versus methadone in the treatment of opioid dependent cocaine users. *Psychopharmacology* 1994b;116(4):401–6.
- [275] Schottenfeld R.S., Pakes J.R., Oliveto A., Ziedonis D., Kosten T.R. Buprenorphine vs methadone maintenance treatment for concurrent opioid dependence and cocaine abuse. *Archives of General Psychiatry* 1997;54(8):713–20.
- [276] Kristensen Ø., Espegren O., Asland R., et al. Buprenorphine and methadone to opiate addicts-a randomized trial (English abstract only). *Tidsskrift for den Norske Laegeforening* 2005;125(2):148–51.
- [277] Soyka M., Zingg C., Koller G., Kuefner H. Retention rate and substance use in methadone and buprenorphine maintenance therapy and predictors of outcome: results from a randomised study. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2008;11(5):641–53.
- [278] Pani P.P., Maremmani I., Pirastu R., Tagliamonte A., Gessa G.L. Buprenorphine: A controlled trial in the treatment of opioid dependence. *Drug and Alcohol Dependence* 2000;60 (1):39–50.
- [279] Schottenfeld R.S., Chawarski M.C., Pakes J.R., et al. Methadone versus buprenorphine with contingency management or performance feedback for cocaine and opioid dependence. *American Journal of Psychiatry* 2005;162(2):340–9.

Badania o niższej wiarygodności

Kontynuacja badania RCT

- [280] Gibson A., Degenhardt L., Mattick R.P. et al. Exposure to opioid maintenance treatment reduces long-term mortality. *Addiction*. 2008; 103(3): 462-468.

Badania non-RCT

- [281] Giacomuzzi S.M., Riemer Y., Ertl M. et al. Buprenorphine versus methadone maintenance treatment in an ambulant setting: a health-related quality of life assessment. *Addiction*. 2003; 98(5): 693-702.
- [282] Giacomuzzi S.M., Ertl M., Kemmler G. et al. Sublingual buprenorphine and methadone maintenance treatment: a three-year follow-up of quality of life assessment. *Sci. World J.* 2005; 5: 452-468.
- [283] Pinto H., Maskrey V., Swift L. et al. The SUMMIT trial: a field comparison of buprenorphine versus methadone maintenance treatment. *J. Subst. Abuse Treat.* 2010; 39(4): 340-352.
- [284] Pinto H., Rumball D., Holland R. A pilot study for a randomized controlled and patient preference trial of buprenorphine versus methadone maintenance treatment in the management of opiate dependent patients. *J. Subst. Use.* 2008; 13(2): 73-82.
- [285] Pinto H., Rumball D., Maskrey V. et al. Attitudes and knowledge of substance misusers regarding buprenorphine and methadone maintenance therapy. *J. Subst. Use.* 2008; 13(3): 143-153.

Badania obserwacyjne

Badania z grupą kontrolną - prospektywne

- [286] Gerra G., Borella F., Zaimovic A. et al. Buprenorphine versus methadone for opioid dependence: predictor variables for treatment outcome. *Drug Alcohol Depend.* 2004;75(1): 37-45.
- [287] Vigezzi P., Guglielmino L., Marzorati P. et al. Multimodal drug addiction treatment: a field comparison of methadone and buprenorphine among heroin- and cocaine-dependent patients. *J. Subst. Abuse Treat.* 2006; 31(1): 3-7.
- [288] Maremmani I., Pani P.P., Pacini M. et al. Substance use and quality of life over 12 months among buprenorphine maintenance-treated and methadone maintenance-treated heroin-addicted patients. *J. Subst. Abuse Treat.* 2007; 33(1): 91-98.
- [289] Wittchen H.U., Apelt S.M., Bühringer G. et al. Buprenorphine and methadone in the treatment of opioid dependence: methods and design of the COBRA study. *Int. J. Methods Psychiatr. Res.* 2005; 14(1): 14-28.
- [290] Soyka M., Trader A., Klotsche J. et al. Mortality in long-term opioid maintenance treatment in Germany: Frequency,

- causes and predictors. Suchtmedizin in Forschung und Praxis. 2011; 13(5): 247-252.
- [291] Wittchen H.U., Apelt S.M., Soyka M. et al. Feasibility and outcome of substitution treatment of heroin-dependent patients in specialized substitution centers and primary care facilities in Germany: a naturalistic study in 2694 patients. Drug Alcohol Depend. 2008; 95: 245-257.
- [292] Soyka M., Apelt S.M., Lieb M. et al. One-year mortality rates of patients receiving methadone and buprenorphine maintenance therapy: a nationally representative cohort study in 2694 patients. J. Clin. Psychopharmacol. 2006; 26(6): 657-660.
- [293] Soyka M., Trader A., Klotsche J. et al. Six-year mortality rates of patients in methadone and buprenorphine maintenance therapy: results from a nationally representative cohort Study. J. Clin. Psychopharmacol. 2011; 31(5): 678-680.
- [294] Apelt S.M., Siegert J., Bernert B. et al. Substitution in der Routineversorgung Haltequote nach 6 Monaten. www.cobra-project.de., maj 2014.
- [295] Moratti E., Kashaipour H., Lombardelli T. et al. Intravenous misuse of buprenorphine: characteristics and extent among patients undergoing drug maintenance therapy. Clin. Drug Investig. 2010; 30 (Suppl 1): 3-11.
- Badania z grupą kontrolną - retrospektywne**
- [296] Pirnay S., Borron S.W., Giudicelli C.P. et al. A critical review of the causes of death among post-mortem toxicological investigations: analysis of 34 buprenorphine-associated and 35 methadone-associated deaths. Addiction. 2004; 99(8): 978-988.
- [297] Gibson A.E., Degenhardt L.J. Mortality related to pharmacotherapies for opioid dependence: a comparative analysis of coronial records. Drug Alcohol Rev. 2007; 26(4): 405-410.
- [298] Bell J.R., Butler B., Lawrance A. et al. Comparing overdose mortality associated with methadone and buprenorphine treatment. Drug Alcohol Depend. 2009; 104(1-2): 73-77.
- [299] Auriacombe M., Franques P., Tignol J. et al. Deaths attributable to methadone vs buprenorphine in France. JAAM. 2001; 285 (1): 45.
- [300] Soyka M., Penning R., Wittchen U. Fatal poisoning in methadone and buprenorphine treated patients - are there differences? Pharmacopsychiatry. 2006; 39(3): 85-87.
- [301] Degenhardt L., Randall D., Hall W. et al. Mortality among clients of a state-wide opioid pharmacotherapy program over 20 years: risk factors and lives saved. Drug Alcohol Depend. 2009; 105: 9-15.
- [302] Degenhardt L. Mortality among methadone, buprenorphine and naltrexone entrants in Australia. prezentacja (materiały od Zamawiającego).
- [303] Burns L., Randall D., Hall W.D. et al. Opioid agonist pharmacotherapy in New South Wales from 1985 to 2006: patient characteristics and patterns and predictors of treatment retention. Addiction. 2009; 104: 1363-1372.
- [304] Bell J., Mutch C. Treatment retention in adolescent patients treated with methadone or buprenorphine for opioid dependence: a file review. Drug Alcohol Rev. 2006; 25(2): 167-171.
- [305] Bell J., Trinh L., Butler B. et al. Comparing retention in treatment and mortality in people after initial entry to methadone and buprenorphine treatment. Addiction. 2009; 104(7): 1193-1200.
- [306] Clark R.E., Samnaliev M., Baxter J.D. et al. The evidence doesn't justify steps by state Medicaid programs to restrict opioid addiction treatment with buprenorphine. Health Aff. (Millwood). 2011; 30(8): 1425-1433.
- [307] Barnett P.G. Comparison of costs and utilization among buprenorphine and methadone patients. Addiction. 2009; 104(6): 982-992.
- [308] Serpelloni G., Gomma M., Genetti B. et al. Italy's electronic health record system for opioid agonist treatment. J. Subst. Abuse Treat. 2013; 45(2): 190-195.
- [309] Fingerhood M.I., King V.L., Brooner R.K. et al. A comparison of characteristics and outcomes of opioid-dependent patients initiating office-based buprenorphine or methadone maintenance treatment. Subst Abuse. 2014; 35(2):122-6.

F. Publikacje wykluczone z analizy klinicznej

- [310] Brigham G.S., Amass L., Winhusen T. et al. Using buprenorphine short-term taper to facilitate early treatment engagement. *J. Subst. Abuse Treat.* 2007; 32(4): 349-356.
- [311] Collins E.D., Horton T., Reinke K. et al. Using buprenorphine to facilitate entry into residential therapeutic community rehabilitation. *J. Subst. Abuse Treat.* 2007; 32(2): 167-175.
- [312] McNicol E.D., Boyce D., Schumann R. et al. Mu-opioid antagonists for opioid-induced bowel dysfunction. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008; NO: 2.
- [313] Gowing L., Ali R., White J.M. Opioid antagonists under heavy sedation or anaesthesia for opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010; NO: 1.
- [314] Gowing L., Ali R., White J.M. Opioid antagonists with minimal sedation for opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009; NO: 4.
- [315] Gowing L., Ali R., White J.M. Buprenorphine for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009; NO: 3.
- [316] Whelan P., Remski K. Buprenorphine vs methadone treatment: A review of evidence in both developed and developing worlds. *J. Neurosci. Rural Pract.* 2012; 3(1): 45-50.
- [317] Van Den Brink W., Haasen C. Evidence-based treatment of opioid-dependent patients. *Canad. J. Psych.* 2006; 51(10): 635-646.
- [318] Yokell M.A., Zaller N.D., Green T.C. et al. Buprenorphine and buprenorphine/naloxone diversion, misuse, and illicit use: an international review. *Curr. Drug Abuse Rev.* 2011; 4(1): 28-41.
- [319] Metzger D.S., Woody G.E., O'Brien C.P. Drug treatment as HIV prevention: a research update. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2010; 55 (Suppl 1): S32-36.
- [320] Metzger D.S., Zhang Y. Drug treatment as HIV prevention: expanding treatment options. *Curr. HIV/AIDS Rep.* 2010; 7(4): 220-225.
- [321] Pergolizzi J., Aloisi A.M., Dahan A. et al. Current knowledge of buprenorphine and its unique pharmacological profile. *Pain Pract.* 2010; 10(5): 428-450.
- [322] Lobmaier P., Gossop M., Waal H. et al. The pharmacological treatment of opioid addiction--a clinical perspective. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2010; 66(6): 537-545.
- [323] Nicholls L., Bragaw L., Ruetsch C. Opioid dependence treatment and guidelines. *J. Manag. Care Pharm.* 2010; 16(1 Suppl B): S14-21.
- [324] Jones H.E. Practical considerations for the clinical use of buprenorphine. *Sci. Pract. Perspect.* 2004; 2(2): 4-20.
- [325] Sullivan L.E., Fiellin D.A. Narrative review: buprenorphine for opioid-dependent patients in office practice. *Ann. Intern. Med.* 2008; 148(9): 662-670.
- [326] Wakhlu S. Buprenorphine: a review. *J. Opioid Manag.* 2009; 5(1): 59-64.
- [327] Kleber H.D. Pharmacologic treatments for opioid dependence: detoxification and maintenance options. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2007; 9(4): 455-470.
- [328] Manlandro J.J. Jr. Using buprenorphine for outpatient opioid detoxification. *J. Am. Osteopath. Assoc.* 2007; 107(9 Suppl 5): ES11-16.
- [329] Collins G.B., McAllister M.S. Buprenorphine maintenance: a new treatment for opioid dependence. *Cleve. Clin. J. Med.* 2007; 74(7): 514-520.
- [330] Fiellin D.A., Friedland G.H., Gourevitch M.N. Opioid dependence: rationale for and efficacy of existing and new treatments. *Clin. Infect. Dis.* 2006; 43 (Suppl 4): S173-177.
- [331] Vocci F., Ling W. Medications development: successes and challenges. *Pharmacol. Ther.* 2005; 108(1): 94-108.
- [332] Vocci F.J., Acri J., Elkashef A. Medication development for addictive disorders: the state of the science. *Am. J. Psychiatry.* 2005; 162(8): 1432-1440.
- [333] Mendelson J., Jones R.T. Clinical and pharmacological evaluation of buprenorphine and naloxone combinations: why the 4:1 ratio for treatment? *Drug Alcohol Depend.* 2003; 70(2 Suppl): S29-37.
- [334] Walsh S.L., Eissenberg T. The clinical pharmacology of buprenorphine: extrapolating from the laboratory to the clinic.

- Drug Alcohol Depend. 2003; 70(2 Suppl): S13-27.
- [335] Tzschentke T.M. Behavioral pharmacology of buprenorphine, with a focus on preclinical models of reward and addiction. *Psychopharmacology (Berl)*. 2002; 161(1): 1-16.
- [336] Bigelow G.E., Preston K.L., Liebson I.A. Abuse liability assessment of buprenorphine-naloxone combinations. *NIDA Res Monogr*. 1987; 76: 145-149.
- [337] Robinson S.E. Buprenorphine-containing treatments: Place in the management of opioid addiction. *CNS Drugs*. 2006; 20(9): 697-712.
- [338] Law F.D., Myles J.S., Daghli M.R. et al. The clinical use of buprenorphine in opiate addiction: Evidence and practice. *Acta Neuropsychiatr*. 2004; 16(5): 246-274.
- [339] Van Den Brink W., Van Ree J.M. Pharmacological treatments for heroin and cocaine addiction. *Eur. Neuropsychopharm*. 2003; 13(6): 476-487.
- [340] Fudala P.J., Woody G.W. Recent advances in the treatment of opiate addiction. *Curr. Psychiatry Rep*. 2004; 6(5): 339-346.
- [341] Wesson D.R. Buprenorphine in the treatment of opiate dependence: its pharmacology and social context of use in the U.S. *J. Psychoactive Drugs*. 2004; Suppl 2: 119-128.
- [342] Sporer K.A. Buprenorphine: a primer for emergency physicians. *Ann. Emerg. Med*. 2004; 43(5): 580-584.
- [343] Johnson R.E., Strain E.C., Amass L. Buprenorphine: how to use it right. *Drug Alcohol Depend*. 2003; 70(2 Suppl): S59-77.
- [344] Gonzalez G., Oliveto A., Kosten T.R. Treatment of heroin (diamorphine) addiction: current approaches and future prospects. *Drugs*. 2002; 62(9): 1331-1343.
- [345] Johnson R.E., McCagh J.C. Buprenorphine and naloxone for heroin dependence. *Curr. Psychiatry Rep*. 2000; 2(6): 519-526.
- [346] Gowing L., Farrell M., Ali R. et al. Alpha2-adrenergic agonists for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2009; 2 Article Number CD002024.
- [347] Cropsey K.L., Villalobos G.C., Clair C.L. Pharmacotherapy treatment in substance-dependent correctional populations: A review. *Subst. Use Misuse*. 2005; 40(13-14): 1983-1999.
- [348] Ling W., Hillhouse M., Jenkins J. et al. Comparisons of analgesic potency and side effects of buprenorphine and buprenorphine with ultra-low-dose naloxone. *J. Addict. Med*. 2012; 6(2): 118-123.
- [349] Fudala P.J., Yu E., Macfadden W. et al. Effects of buprenorphine and naloxone in morphine-stabilized opioid addicts. *Drug Alcohol Depend*. 1998; 50(1): 1-8.
- [350] Mendelson J., Jones R.T., Welm S. et al. Buprenorphine and naloxone combinations: the effects of three dose ratios in morphine-stabilized, opiate-dependent volunteers. *Psychopharmacology (Berl)*. 1999; 141(1): 37-46.
- [351] Tang Y.L., Zhao D., Zhao C. et al. Opiate addiction in China: current situation and treatments. *Addiction*. 2006; 101(5): 657-665.
- [352] Stoller K.B., Bigelow G.E., Walsh S.L. et al. Effects of buprenorphine/naloxone in opioid-dependent humans. *Psychopharmacology (Berl)*. 2001; 154(3): 230-242.
- [353] Comer S.D., Collins E.D. Self-administration of intravenous buprenorphine and the buprenorphine/naloxone combination by recently detoxified heroin abusers. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 2002; 303(2): 695-703.
- [354] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00640835>, maj 2014.
- [355] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00640835>, maj 2014.
- [356] Blondell R.D., Ashrafioun L., Dambra C.M. et al. A Clinical Trial Comparing Tapering Doses of Buprenorphine with Steady Doses for Chronic Pain and Co-existent Opioid Addiction. *J Addict. Med*. 2010; 4(3): 140-146.
- [357] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00552578>, maj 2014.
- [358] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00552578>, maj 2014.
- [359] Comer S.D., Sullivan M.A., Vosburg S.K. et al. Abuse liability of intravenous buprenorphine/naloxone and buprenorphine alone in buprenorphine-maintained intravenous heroin abusers. *Addiction*. 2010; 105(4): 709-718.

- [360] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00710385>, maj 2015.
- [361] Mendelson J., Jones R.T., Welm S. et al. Buprenorphine and naloxone interactions in methadone maintenance patients. *Biol. Psychiatry*. 1997; 41(11): 1095-1101.
- [362] Mendelson J., Jones R.T., Fernandez I. et al. Buprenorphine and naloxone interactions in opiate-dependent volunteers. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1996; 60(1): 105-114.
- [363] Preston K.L., Bigelow G.E., Liebson I.A. Buprenorphine and naloxone alone and in combination in opioid-dependent humans [abstract]. *Clin. Pharmacol. Therap.* 1986; 39(NO: 2): 220.
- [364] Preston K.L., Bigelow G.E., Liebson I.A. Buprenorphine and naloxone alone and in combination in opioid-dependent humans. *Psychopharmacology (Berl)*. 1988; 94(4): 484-490.
- [365] Mendelson J.H., Mello N.K. Clinical investigations of drug effects in women. *NIDA Res Monogr*. 1986; 65: 21-30.
- [366] O'Connor P.G., Fiellin D.A. Pharmacologic treatment of heroin-dependent patients. *Ann. Intern. Med.* 2000; 133(1): 40-54.
- [367] Larney S., Dolan K. A literature review of international implementation of opioid substitution treatment in prisons: equivalence of care? *Eur. Addict. Res.* 2009; 15(2): 107-112.
- [368] Stoller K.B., Strain E.C., Bigelow G.E. Buprenorphine/naloxone combination tablet: effect in opioid-dependent volunteers. *NIDA Research Monograph*. 1998; 179: PG: 142.
- [369] Stoller K.B., Strain E.C., Bigelow G.E. Buprenorphine/naloxone combination tablet: effects in opioid-dependent volunteers. *NIDA Research Monograph*. 1999; PG: 230.
- [370] Finch J.W., Kamien J.B., Amass L. Two-year Experience with Buprenorphine-naloxone (Suboxone) for Maintenance Treatment of Opioid Dependence Within a Private Practice Setting. *J. Addict. Med.* 2007; 1(2): 104-110.
- [371] Brak autorów. Buprenorphine for opioid dependence. *Drug Therap. Bull.* 2007; 45(3): 20-24.
- [372] Stock C., Shum J.H. Buprenorphine: a new pharmacotherapy for opioid addictions treatment. *J. Pain Palliat. Care Pharmacother.* 2004; 18(3): 35-54.
- [373] Gonzalez G., Oliveto A., Kosten T.R. Combating opiate dependence: a comparison among the available pharmacological options. *Expert Opin. Pharmacother.* 2004; 5(4): 713-725.
- [374] Mammen K., Bell J. The clinical efficacy and abuse potential of combination buprenorphine-naloxone in the treatment of opioid dependence. *Expert Opin. Pharmacother.* 2009; 10(15): 2537-2544.
- [375] Correia C.J., Walsh S.L., Bigelow G.E. et al. Effects associated with double-blind omission of buprenorphine/naloxone over a 98-h period. *Psychopharmacology*. 2006; 189(3): 297-306.
- [376] Renzelli CM, Capretto NA. Less pain, more gain: buprenorphine-naloxone and patient retention in treatment. *J. Addict. Dis.* 2006; 25(3): 97-104.
- [377] Ling W., Walter D.S. US clinical update - Combination product. *Res. Clin. Forums*. 1997; 19(3): 47-51.
- [378] Rawal N. Opioids and nonopioids - Efficacy, safety and cost-benefit. *Pain Reviews*. 1996; 3(1): 31-62.
- [379] Fournier T., Besserve P., Lefèvre P. et al. Morphine antagonists (pentazocine, nalorphine, naloxone and buprenorphine). *Cah. Anesthesiol.* 1988; 36(3): 223-234.
- [380] Brigham G., Harrer J.M., Winhusen et al. Integrating buprenorphine-naloxone tablet treatment for short-term withdrawal from opioids into a residential integrated addiction and mental health service. *Proceedings of the 66th Annual Scientific Meeting of College on Problems of Drug Dependence*; 2004 June 12-17; San Juan, Puerto Rico. 2004.
- [381] Bart G. Maintenance medication for opiate addiction: the foundation of recovery. *J Addict Dis.* 2012;31(3):207-25.
- [382] Pecoraro A, Ma M, Woody GE. The science and practice of medication-assisted treatments for opioid dependence. *Subst Use Misuse*. 2012 Jun-Jul;47(8-9):1026-40.
- [383] Reisinger M. Comparative value of buprenorphine and methadone. *Ann. Med. Interne (Paris)*. 1994; 145 (Suppl. 3): 23-25.
- [384] Mitchell S.G., Kelly S.M., Gryczynski J. et al. African American patients seeking treatment in the public sector: Characteristics of buprenorphine vs. methadone patients. *Drug Alcohol Depend.* 2012; 122(1-2): 55-60.
- [385] Rengade C.E., Schwan R. Misuse of alcohol during opiate substitution treatment. *Addict. Disord. Treat.* 2010; 9(3): 99-

- 105.
- [386] Kelly S.M., Brown B.S., Katz E.C. et al. A comparison of attitudes toward opioid agonist treatment among short-term buprenorphine patients. *Am. J. Drug Alcohol Abuse*. 2012; 38(3): 233-238.
- [387] Walsh S.L., June H.L., Schuh K.J. et al. Effects of buprenorphine and methadone in methadone-maintained subjects. *Psychopharmacology (Berl)*. 1995; 119(3): 268-276.
- [388] Walsh S.L., Preston K.L., Bigelow G.E. et al. Acute administration of buprenorphine in humans: partial agonist and blockade effects. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 1995; 274(1): 361-372.
- [389] Foltin R.W., Fischman M.W. Effects of methadone or buprenorphine maintenance on the subjective and reinforcing effects of intravenous cocaine in humans. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 1996; 278(3): 1153-1164.
- [390] Ponizovsky A.M., Grinshpoon A. Quality of life among heroin users on buprenorphine versus methadone maintenance. *Am. J. Drug Alcohol Abuse*. 2007; 33(5): 631-642.
- [391] Barrau K., Thirion X., Micallef J. et al. Comparison of methadone and high dosage buprenorphine users in French care centres. *Addiction*. 2001; 96(10): 1433-1441.
- [392] Marzo J.N., Rotily M., Meroueh F. et al. Maintenance therapy and 3-year outcome of opioid-dependent prisoners: a prospective study in France 1999-2006. *Addiction*. 2009; 104: 1233-1240.
- [393] Guichard A., Lert F., Calderon C. et al. Illicit drug use and injection practices among drug users on methadone and buprenorphine maintenance treatment in France. *Addiction*. 2003; 98(11): 1585-1597.
- [394] Mégarbane B., Buisine A., Jacobs F. et al. Prospective comparative assessment of buprenorphine overdose with heroin and methadone: clinical characteristics and response to antidotal treatment. *J. Subst. Abuse Treat*. 2010; 38(4): 403-407.
- [395] Gonzalez-Saiz F., Gomez R.B., Acedos I.B. et al. Methadone-treated patients after switching to buprenorphine in residential therapeutic communities: An addiction-specific assessment of quality of life. *Heroin Addict. Relat. Clin. Probl*. 2009 11(2): 9-19.
- [396] Martin T.C., Rocque M.A. Accidental and non-accidental ingestion of methadone and buprenorphine in childhood: a single center experience, 1999-2009. *Curr. Drug Saf*. 2011; 6(1): 12-16.
- [397] Romelsjo A., Engdahl B., Stenbacka M. et al. Were the changes to Sweden's maintenance treatment policy 2000-2006 related to changes in opiate-related mortality and morbidity. *Addiction*. 2010; 105: 1625-1632.
- [398] Lintzeris N., Mitchell T.B., Bond A. et al. Interactions on mixing diazepam with methadone or buprenorphine in maintenance patients. *J. Clin. Psychopharmacol*. 2006; 26(3): 274-283.
- [399] Lintzeris N., Mitchell T.B., Bond A.J. et al. Pharmacodynamics of diazepam co-administered with methadone or buprenorphine under high dose conditions in opioid dependent patients. *Drug Alcohol Depend*. 2007; 91(2-3): 187-194.
- [400] Giacomuzzi S., Kemmler G., Ertl M. et al. Opioid addicts at admission vs. slow-release oral morphine, methadone, and sublingual buprenorphine maintenance treatment participants. *Subst. Use Misuse*. 2006; 41(2): 223-244.
- [401] Cavacuiti C., Selby P. Managing opioid dependence. Comparing buprenorphine with methadone. *Can. Fam. Physician*. 2003; 49: 876-877.
- [402] Davies D. Buprenorphine versus methadone--safety first? *Br. J. Gen. Pract*. 2005; 55(512): 232-233.
- [403] Byrne A., Hallinan R., Watson R. et al. Methadone vs buprenorphine. *Br. J. Gen. Pract*. 2005; 55(516): 558-559; author reply 559.
- [404] Stimmel B. Maintenance for opioid addiction with buprenorphine and methadone: "The only thing new in the world is the history you don't know". *J. Addict. Dis*. 2005; 24(3): 1-6.
- [405] Quaglio G., Lugoboni F., Pattaro C. et al. Patients in long-term maintenance therapy for drug use in Italy: analysis of some parameters of social integration and serological status for infectious diseases in a cohort of 1091 patients. *BMC Public Health*. 2006; 6: 216.
- [406] Winklbaur-Hausknot B., Jagsch R., Graf-Rohrmeister K. et al. Lessons learned from a comparison of evidence-based research in pregnant opioid-dependent women. *Hum. Psychopharmacol*. 2013; 28(1): 15-24.
- [407] Newman R.G. Comparing buprenorphine and methadone maintenance. *J. Nerv. Ment. Dis*. 1994; 182(4): 245-246.

- [408] Michels I.I., Stover H., Gerlach R. Substitution treatment for opioid addicts in Germany. *Harm. Red. J.* 2007; 4(5): 1-13.
- [409] O'Connor P.G., Oliveto A.H., Shi J.M. et al. A randomized trial of buprenorphine maintenance for heroin dependence in a primary care clinic for substance users versus a methadone clinic. *Am. J. Med.* 1998; 105(2): 100-105.
- [410] Carrieri M.P., Vlahov D., Dellamonica P. et al. Use of buprenorphine in HIV-infected injection drug users: negligible impact on virologic response to HAART. The Manif-2000 Study Group. *Drug Alcohol Depend.* 2000; 60(1): 51-54.
- [411] Compton P., Charuvastra V.C., Ling W. Pain intolerance in opioid-maintained former opiate addicts: effect of long-acting maintenance agent. *Drug Alcohol Depend.* 2001; 63(2): 139-146.
- [412] Compton P., Canamar C.P., Hillhouse M. et al. Hyperalgesia in heroin dependent patients and the effects of opioid substitution therapy. *J. Pain.* 2012; 13(4): 401-409.
- [413] Rohrmeister K., Bernert G., Langer M., et al. Opiate addiction in gravidity - consequences for the newborn. Results of an interdisciplinary treatment concept. *Z. Geburtshilfe Neonatol.* 2001; 205(6): 224-230.
- [414] Lejeune C., Aubisson S., Simmat-Durand L. et al. Withdrawal syndromes of newborns of pregnant drug abusers maintained under methadone or high-dose buprenorphine: 246 cases. *Ann. Med. Interne (Paris).* 2001; 152 (Suppl. 7): 21-27.
- [415] Jones H.E., Johnson R.E., Jasinski D.R. et al. Randomized controlled study transitioning opioid-dependent pregnant women from short-acting morphine to buprenorphine or methadone. *Drug Alcohol Depend.* 2005; 78(1): 33-38.
- [416] Jones H.E., Johnson R.E., Jasinski D.R. et al. Buprenorphine versus methadone in the treatment of pregnant opioid-dependent patients: effects on the neonatal abstinence syndrome. *Drug Alcohol Depend.* 2005; 79(1): 1-10.
- [417] Lejeune C., Simmat-Durand L., Gourarier L. et al. Prospective multicenter observational study of 260 infants born to 259 opiate-dependent mothers on methadone or high-dose buprenorphine substitution. *Drug Alcohol Depend.* 2006; 82(3): 250-257.
- [418] Fischer G., Ortner R., Rohrmeister K. et al. Methadone versus buprenorphine in pregnant addicts: a double-blind, double-dummy comparison study. *Addiction.* 2006; 101(2): 275-281.
- [419] Ebner N., Rohrmeister K., Winklbaaur B. et al. Management of neonatal abstinence syndrome in neonates born to opioid maintained women. *Drug Alcohol Depend.* 2007; 87(2-3): 131-138.
- [420] Binder T., Vavrinková B. Prospective randomised comparative study of the effect of buprenorphine, methadone and heroin on the course of pregnancy, birthweight of newborns, early postpartum adaptation and course of the neonatal abstinence syndrome (NAS) in women followed up in the outpatient department. *Neuro. Endocrinol. Lett.* 2008; 29(1): 80-86.
- [421] Kakko J., Heilig M., Sarman I. Buprenorphine and methadone treatment of opiate dependence during pregnancy: comparison of fetal growth and neonatal outcomes in two consecutive case series. *Drug Alcohol Depend.* 2008; 96(1-2): 69-78.
- [422] Bakstad B., Sarfi M., Welle-Strand G.K. et al. Opioid maintenance treatment during pregnancy: occurrence and severity of neonatal abstinence syndrome. A national prospective study. *Eur. Addict. Res.* 2009; 15(3): 128-134.
- [423] Whitham J.N., Spurrier N.J., Sawyer M.G. et al. The effects of prenatal exposure to buprenorphine or methadone on infant visual evoked potentials. *Neurotoxicol. Teratol.* 2010; 32(2): 280-288.
- [424] Jones H.E., O'Grady K., Dahne J. et al. Management of acute postpartum pain in patients maintained on methadone or buprenorphine during pregnancy. *Am. J. Drug Alcohol Abuse.* 2009; 35(3): 151-156.
- [425] Baewert A., Jagsch R., Winklbaaur B. et al. Influence of site differences between urban and rural American and Central European opioid-dependent pregnant women and neonatal outcome characteristics. *Eur. Addict. Res.* 2012; 18(3): 130-139.
- [426] Metz V., Jagsch R., Ebner N. et al. Impact of treatment approach on maternal and neonatal outcome in pregnant opioid-maintained women. *Hum. Psychopharmacol.* 2011; 26(6): 412-421.
- [427] Höflich A.S., Langer M., Jagsch R. et al. Peripartum pain management in opioid dependent women. *Eur. J. Pain.* 2012; 16(4): 574-584.
- [428] Pritham U.A., Paul J.A., Hayes M.J. Opioid dependency in pregnancy and length of stay for neonatal abstinence

- syndrome. *J. Obstet. Gynecol. Neonatal. Nurs.* 2012; 41(2): 180-190.
- [429] Unger A., Jagsch R., Bäwert A. et al. Are male neonates more vulnerable to neonatal abstinence syndrome than female neonates? *Gend. Med.* 2011; 8(6): 355-364.
- [430] Lacroix I., Berrebi A., Garipuy D. et al. Buprenorphine versus methadone in pregnant opioid-dependent women: a prospective multicenter study. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2011; 67(10): 1053-1059.
- [431] Unger A., Jagsch R., Jones H. et al. Randomized controlled trials in pregnancy: scientific and ethical aspects. Exposure to different opioid medications during pregnancy in an intra-individual comparison. *Addiction.* 2011; 106(7): 1355-1362.
- [432] Jones H.E., Kaltenbach K., Heil S.H. et al. Neonatal abstinence syndrome after methadone or buprenorphine exposure. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363(24): 2320-2331.
- [433] Jones H.E., Kaltenbach K., Heil S.H. et al. Neonatal abstinence syndrome after methadone or buprenorphine exposure. *Obstet. Gynecol. Sur.* 2011; 66(4): 191-193.
- [434] Athanasos P., Farquharson A.L., Compton P. et al. Electrocardiogram characteristics of methadone and buprenorphine maintained subjects. *J. Addict. Dis.* 2008; 27(3): 31-35.
- [435] Fanoë S., Hvidt C., Ege P. et al. Syncope and QT prolongation among patients treated with methadone for heroin dependence in the city of Copenhagen. *Heart.* 2007; 93(9): 1051-1055.
- [436] Wedam E.F., Bigelow G.E., Johnson R.E. et al. QT-interval effects of methadone, levomethadyl, and buprenorphine in a randomized trial. *Arch. Intern. Med.* 2007; 167(22): 2469-2475.
- [437] Anchersen K., Clausen T., Gossop M. et al. Prevalence and clinical relevance of corrected QT interval prolongation during methadone and buprenorphine treatment: a mortality assessment study. *Addiction.* 2009; 104: 993-999.
- [438] Schwarz R.K., Bruce R.D., Ball S.A. et al. Comparison of tuberculin skin testing reactivity in opioid-dependent patients seeking treatment with methadone versus buprenorphine: policy implications for tuberculosis screening. *Am. J. Drug Alcohol Abuse.* 2009; 35(6): 439-444.
- [439] Soyka M., Lieb M., Kagerer S. et al. Cognitive functioning during methadone and buprenorphine treatment: results of a randomized clinical trial. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2008; 28(6): 699-703.
- [440] Loeber S., Knies A., Diehl A. et al. Neuropsychological functioning of opiate-dependent patients: a nonrandomized comparison of patients preferring either buprenorphine or methadone maintenance treatment. *Am. J. Drug Alcohol Abuse.* 2008; 34(5): 584-593.
- [441] Jansson L.M., Di Pietro J.A., Velez M. et al. Fetal neurobehavioral effects of exposure to methadone or buprenorphine. *Neurotoxicol. Teratol.* 2011; 33(2): 240-243.
- [442] Soyka M., Limmer C., Lehnert R. et al. A comparison of cognitive function in patients under maintenance treatment with heroin, methadone, or buprenorphine and healthy controls: an open pilot study. *Am. J. Drug Alcohol Abuse.* 2011; 37(6): 497-508.
- [443] Rapeli P., Fabritius C., Kalska H. et al. Cognitive functioning in opioid-dependent patients treated with buprenorphine, methadone, and other psychoactive medications: stability and correlates. *BMC Clin. Pharmacol.* 2011; 11: 13.
- [444] Ridge G., Gossop M., Lintzeris N. et al. Factors associated with the prescribing of buprenorphine or methadone for treatment of opiate dependence. *J. Subst. Abuse Treat.* 2009; 37(1): 95-100.
- [445] Nava F., Manzato E., Leonardi C. et al. Opioid maintenance therapy suppresses alcohol intake in heroin addicts with alcohol dependence: preliminary results of an open randomized study. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2008; 32(8): 1867-1872.
- [446] Madden A., Lea T., Bath N. et al. Satisfaction guaranteed? What clients on methadone and buprenorphine think about their treatment. *Drug Alcohol Rev.* 2008; 27(6): 671-678.
- [447] Sacerdote P., Franchi S., Gerra G. et al. Buprenorphine and methadone maintenance treatment of heroin addicts preserves immune function. *Brain Behav. Immun.* 2008; 22(4): 606-613.
- [448] Soyka M., Horak M., Dittert S. et al. Less driving impairment on buprenorphine than methadone in drug-dependent patients? *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2001; 13(4): 527-528.
- [449] Lenné M.G., Dietze P., Rumbold G.R. et al. The effects of the opioid pharmacotherapies methadone, LAAM and

- buprenorphine, alone and in combination with alcohol, on simulated driving. *Drug Alcohol Depend.* 2003; 72(3): 271-278.
- [450] Schindler S.D., Ortner R., Peternell A. et al. Maintenance therapy with synthetic opioids and driving aptitude. *Eur. Addict. Res.* 2004; 10(2): 80-87.
- [451] Baewert A., Gombas W., Schindler S.D. et al. Influence of peak and trough levels of opioid maintenance therapy on driving aptitude. *Eur. Addict. Res.* 2007; 13(3): 127-135.
- [452] Soyka M., Hock B., Kagerer S. et al. Less impairment on one portion of a driving-relevant psychomotor battery in buprenorphine-maintained than in methadone-maintained patients: results of a randomized clinical trial. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2005; 25(5): 490-493.
- [453] Vestergaard P., Rejnmark L., Mosekilde L. Fracture risk associated with the use of morphine and opiates. *J. Intern. Med.* 2006; 260(1): 76-87.
- [454] Gerra G., Zaimovic A., Raggi M.A. et al. Experimentally induced aggressiveness in heroin-dependent patients treated with buprenorphine: comparison of patients receiving methadone and healthy subjects. *Psychiatry Res.* 2007; 149(1-3): 201-213.
- [455] Awgu E., Magura S., Rosenblum A. Heroin-dependent inmates' experiences with buprenorphine or methadone maintenance. *J. Psychoactive Drugs.* 2010; 42(3): 339-346.
- [456] Winstock A.R., Lea T., Sheridan J. Prevalence of diversion and injection of methadone and buprenorphine among clients receiving opioid treatment at community pharmacies in New South Wales, Australia. *Int. J. Drug Policy.* 2008; 19(6): 450-458.
- [457] Petry N.M., Carroll K.M. Contingency management is efficacious in opioid-dependent outpatients not maintained on agonist pharmacotherapy: Bulletin of the society of psychologists in addictive behaviors: Bulletin of the society of psychologists in substance abuse. *Psychol. Addict. Behav.* 2013; 27(4): 1036-1043.
- [458] Petry N.M., Weinstock J., Alessi, S.M. A randomized trial of contingency management delivered in the context of group counseling. *J. Consult. Clin. Psychol.* 2011; 79: 686-696.
- [459] King V.L., Brooner R.K., Peirce J.M. et al. A randomized trial of Web-based videoconferencing for substance abuse counseling. *J. Subst. Abuse Treat.* 2014; 46(1): 36-42.
- [460] Bowman S., Eiserman J., Beletsky L. et al. Reducing the health consequences of opioid addiction in primary care. *Am J Med.* 2013; 126(7): 565-571.
- [461] Reeves R.R., Ladner M.E. Potentiation of the effect of buprenorphine/naloxone with gabapentin or quetiapine. *Am. J. Psychiatry.* 2014; 171(6): 691.
- [462] Dehghani-Arani F., Rostami R., Nadali H. Neurofeedback training for opiate addiction: improvement of mental health and craving. *Appl. Psychophysiol. Biofeedback.* 2013; 38(2): 133-141.
- [463] Gryczynski J., Mitchell S.G., Jaffe J.H. et al. Retention in methadone and buprenorphine treatment among African Americans. *J. Subst. Abuse Treat.* 2013; 45(3): 287-292.
- [464] Gryczynski J., Jaffe J.H., Schwartz R.P. et al. Patient perspectives on choosing buprenorphine over methadone in an urban, equal-access system. *Am. J. Addict.* 2013; 22(3): 285-291.
- [465] Nielsen S., Larance B., Lintzeris N. et al. Correlates of pain in an in-treatment sample of opioid-dependent people. *Drug Alcohol Rev.* 2013; 32(5): 489-494.
- [466] Fareed A., Patil D., Scheinberg K. et al. Comparison of QTc interval prolongation for patients in methadone versus buprenorphine maintenance treatment: a 5-year follow-up. *J. Addict. Dis.* 2013; 32(3): 244-251.
- [467] Fareed A., Byrd-Sellers J., Vayalapalli S. et al. Predictors of diabetes mellitus and abnormal blood glucose in patients receiving opioid maintenance treatment. *Am. J. Addict.* 2013; 22(4): 411-416.
- [468] Stallvik M., Nordstrand B., Kristensen Ø. Et al. Corrected QT interval during treatment with methadone and buprenorphine—relation to doses and serum concentrations. *Drug Alcohol Depend.* 2013; 129(1-2): 88-93.
- [469] Lund I.O., Fisher G., Welle-Strand G.K. et al. A comparison of buprenorphine+naloxone to buprenorphine and methadone in the treatment of opioid dependence during pregnancy: maternal and neonatal outcomes. *Subst. Abuse*

Res. Treat. 2013; 7: 61-74.

- [470] Apelt S.M., Scherbaum N., Soyka M. Induction and switch to buprenorphine - naloxone in opioid dependence treatment: Predictive value of the first four weeks. *Heroin Addiction and Related Clinical Problems* 2014; 16(3): 87–98.

G. Publikacje wykorzystane w części opisowej

- [471] Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), <http://www.aotm.gov.pl>, maj 2014.
- [472] Wytyczne Cochrane Collaboration, www.cochrane.org, maj 2014.
- [473] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- [474] Gajewski P., Jaeschke R., Brożek J. Podstawy EBM czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. *Med. Prakt.* 2008.
- [475] Błońska B., Moćko P., Łopuch S. et al. Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) stosowanego w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie. *Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k.*, sierpień, 2014.
- [476] Vetulani J. Uzależnienia lekowe: mechanizmy neurobiologiczne i podstawy farmakoterapii. *Alkohol Narkom.* 2001; 14(1).
- [477] Steinbarth-Chmielewska K., Baran-Furga H. Klinika i farmakoterapia uzależnień od opiatów i środków psychostymulujących. *Farmakoter. Psychiatr. Neurol.* 2008; 1: 33-42.
- [478] Habrat B. Znaczenie preparatu Suboxone w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opiatów. *Ordynator Lek.* 2009; 9(81-82): 21-24.
- [479] Habrat B. Uzależnienia od substancji psychoaktywnych i niektóre stany w ich przebiegu. [w:] Jarema M. (red.) *Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych.* VM Media Sp. z o.o. VM Group Sp. k., Gdańsk, 2011.
- [480] Substytucyjne leczenie uzależnień. Szansa wciąż niewykorzystana. *Służba Zdrowia*; 29 września 2008.
- [481] Rehm J., Patra J. Psychoactive Substance Use: Epidemiology And Burden Of Disease. [w:] *ATLAS on substance use (2010) — Resources for the prevention and treatment of substance use disorders.* WHO; 2010.
- [482] Compton W.M., Thomas Y.F., Conway K.P. et al. Developments in the Epidemiology of Drug Use and Drug Use Disorders. *Am. J. Psychiatry.* 2005; 162: 1494-1502
- [483] Radomska M., Bisaga A., Popik A. Współczesne metody farmakoterapii w uzależnieniu opiatowym. *Przegl. Lek.* 2000; 57(10): 509-518.
- [484] Stan problemu narkotykowego w Europie. Europejskie Centrum Monitorowania Narkotyków i Narkomanii (EMCDDA). *Sprawozdanie roczne 2011.*
- [485] 2011 National report (2010 date) to the EMCDDA. Poland: New Development, Trends and in-depth information on selected issues draft. *Krajowe Biuro ds. Przeciwdziałania Narkomanii.* Warszawa, 2011.
- [486] *Raport Krajowy 2009. Sytuacja narkotykowa w Polsce.* Krajowe Biuro ds. Przeciwdziałania Narkomanii. Warszawa, 2009.
- [487] Rosińska M. Oszacowanie występowania chorób zakaźnych (wirusowe zapalenie wątroby typu C i B, HIV) wśród osób przyjmujących środki odurzające we wstrzyknięciach w Gdańsku i w Krakowie, 2009. *Raport Końcowy.*
- [488] Malczewski A. Problem narkotyków i narkomanii w Polsce – najnowsze dane. *Centrum Informacji o Narkotykach i Narkomanii*, 2010.
- [489] Malczewski A. Zgony z powodu narkotyków w Polsce – analiza trendów i zróżnicowania terytorialnego. *Centrum Informacji o Narkotykach i Narkomanii.*
- [490] Konsumpcja substancji psychoaktywnych przez młodzież szkolną – Młodzież 2010. Badanie zlecone przez Krajowe Biuro ds. Przeciwdziałania Narkomanii. *Opinie i Diagnozy 19*; Warszawa 2011.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



- [491] Europejskie Centrum Monitorowania Narkotyków i Narkomanii. Europejski Raport Narkotykowy. Tendencje i Osiągnięcia. 2014.
- [492] Malczewski A., Misiurek A. (eds). National Report 2013 (2012 Data) To The Emcdda By The Polish Reitox Focal Point. Poland: New Development, Trends And In-Depth Information On Selected Issues. National Bureau for Drug Prevention Warsaw, Poland 2013.
- [493] National clinical guidelines and procedures for the use of buprenorphine in the maintenance treatment of opioid dependence. Australian Government, National Drug Strategy. Październik 2006.
- [494] Guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence. World Health Organization (WHO); 2009.
- [495] Buprenorphine/Naloxone for Opioid Dependence: Clinical Practice Guideline. Centre for Addiction and Mental Health. Canada, 2011.
- [496] Guidance No.42 on medical treatment of drug abusers in substitution treatment for opioid dependence. National Board of Health, Denmark. 1 July 2008.
- [497] Substitution-assisted treatment in opioid dependence. Summary of the clinical recommendations for Substitution-assisted treatment (SAT) in opioid dependence issued by the SSAM (Swiss Society of Addiction Medicine) in 2007. October 2009.
- [498] Guidance for the use of substitute prescribing in the treatment of opioid dependence in primary care. Royal College of General Practitioners; January 2011.
- [499] Clinical Guidelines for the Use of Buprenorphine in the Treatment of Opioid Addiction. A treatment Improvement Protocol No. 40. U.S. Department of Health and Human Services; 2004.
- [500] Nasjonal Retningslinje for legemiddelassisteret rehabilitering ved opioidavhengighet. Helsedirektoratet; 2010.
- [501] Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie szczegółowego trybu postępowania przy leczeniu substytucyjnym oraz szczegółowych warunków, które powinien spełniać zakład opieki zdrowotnej prowadzący leczenie substytucyjne. Dziennik Ustaw Nr 205. Poz.1493. 19 października 2007.
- [502] <http://leki-informacje.pl/>; maj 2015.
- [503] <http://www.urpl.gov.pl/>; maj 2015.
- [504] Charakterystyka Produktu Leczniczego Doltard® (morfina o przedłużonym uwalnianiu).
- [505] Charakterystyka Produktu Leczniczego MSC Continus® (morfina o zmodyfikowanym uwalnianiu).
- [506] Charakterystyka Produktu Leczniczego Vendal retard® (morfina o przedłużonym uwalnianiu).
- [507] http://www.doz.pl/leki/s2772-fosforan_kodeiny; maj 2015.
- [508] <http://orka2.sejm.gov.pl/IZ6.nsf/main/270C0C08>; maj 2015.
- [509] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r.
- [510] Orman J.S., Keating G.M. Spotlight on buprenorphine/naloxone in the treatment of opioid dependence. CNS Drugs. 2009; 23(10): 899-902.
- [511] Charakterystyka Produktu Leczniczego Subutex® (buprenorfina).
- [512] Charakterystyka Produktu Leczniczego Methadone Hydrochloride Molteni® (metadon).
- [513] HIV i HCV wśród osób przyjmujących substancje psychoaktywne drogą iniekcji na terenie Warszawy i okolic. Stołeczny Komitet do spraw AIDS, Warszawa 2014.
- [514] Soyka S., Kranzler H.R., Van Den Brink W. et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of substance use and related disorders. Part 2: opioid dependence. World J. Biol. Psychiatr. 2011; 12: 160-187.
- [515] 2012 National report (2011 date) to the EMCDDA. Poland: New Development, Trends and in-depth information on selected issues draft. Krajowe Biuro ds. Przeciwdziałania Narkomanii. Warszawa, 2012.
- [516] CEDAC Final Recommendation and Reasons for Recommendation: Buprenorphine/Naloxone (Suboxone™ – Schering-Plough Canada Inc.). 24 września 2008.

- [517] Final Appraisal Report: Buprenorphine/Naloxone (Suboxone®) as substitution treatment for opioid dependence. Advive No:1108. AWMSG, czerwiec 2008.
- [518] SMC Advice: buprenorphine/naloxone 2 mg/0.5mg/8/2mg sublingual tablet (Suboxone®) No.(355/07). 9 luty 2007.
- [519] HAS (Haute Autorité de Santé). Transparency Committee Opinion: Suboxone 2 mg/0.5mg, sublingual tablets, pack of 7 (CIP:377 613-2) and pack of 28 (CIP:377 614-9); Suboxone 8 mg/2mg, sublingual tablets, pack of 7 (CIP:377 615-5) and pack of 28 (CIP:377 616-1). 16 kwietnia 2008.
- [520] <http://www.kbpn.gov.pl/>, maj 2014.
- [521] McCance-Katz E.F. Treatment of opioid dependence and coinfection with HIV and hepatitis C virus in opioid-dependent patients: the importance of drug interactions between opioids and antiretroviral agents. Clin. Infect. Dis. 2005; 41 Suppl: ss 89-95.
- [522] Pirastu R., Fais R., Messina M., et al. Impaired decision-making in opiate-dependent subjects effect of pharmacological therapies. Drug Alcohol Depend. 2006; 83: 163-168.
- [523] Soyka M., Horak M., Dotter S., et al. Less driving impairment on buprenorphine than methadone in drug-dependent patients? J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 2001; 13:527-528.
- [524] Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D., et al.. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control. Clin. Trials. 1996; 17: 1–12.
- [525] Grabowski M., Filipiak K.J. Evidence Based Medicine na przykładzie badań z lekami hipolipemizującymi. 44 pytania i odpowiedzi. Wyd. Medical Education, 2008.
- [526] Guyatt G.H., Oxman A.D., Kunz R., et al. What is quality of evidence and why is it important to clinicians? BMJ. 2008; 336: 995-8.
- [527] Atkins D., Best D., Briss P.A., et al.. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2004; 328(7454): 1490.
- [528] Wells G.A., Shea B., O'Connell D. et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. <http://www.medicine.mcgill.ca/rtamblyn/Readings%5CThe%20Newcastle%20-%20Scale%20for%20assessing%20the%20quality%20of%20nonrandomised%20studies%20in%20meta-analyses.pdf>, styczeń 2014.
- [529] Niedźwiedzka-Stadnik M., Pielacha M., Rosińska M. Zakażenia HIV i zachorowania na AIDS w Polsce w 2012 roku. Przeg. Epidem. 2014; 68: 383–386.
- [530] Centrum Badania Opinii Społecznej (CBOS), Krajowe Biuro ds. Przeciwdziałania Narkomanii. Młodzież a substancje psychoaktywne – Młodzież 2013. Badanie zlecone przez Krajowe Biuro ds. Przeciwdziałania Narkomanii. Warszawa 2014.
- [531] Kleber H.D., Weiss R.D., Anton R.F. et al. Practice guideline for the treatment of patients with substance use disorders. Second edition. American Psychiatric Association (APA). 2006.
- [532] Lingford-Hughes A.R., Welch S., Peters S. et al. BAP updated guidelines: evidence-based guidelines for the pharmacological management of substance abuse, harmful use, addiction and comorbidity: recommendations from BAP. British Association for Psychopharmacology (BAP). J. Psychopharmacother. 2012; 0(0): 1-54.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.

13. Spis tabel, schematów i wykresów

Spis tabel

Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (badań pierwotnych, opracowań (badań) wtórnych, dodatkowych publikacji oceniających bezpieczeństwo) stosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie.	53
Tabela 2. Charakterystyka analizowanych badań klinicznych dotyczących stosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie.	55
Tabela 3. Liczba i odsetek uczestników, którzy nie ukończyli fazy podwójnie zamaskowanej w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w dawce 16 mg/dobę + 4 mg/dobę w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [1].	62
Tabela 4. Liczba i odsetek negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność opiatów w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w dawce 16 mg/dobę + 4 mg/dobę w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [1].	62
Tabela 5. Liczba i odsetek pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność kokainy w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w dawce 16 mg/dobę + 4 mg/dobę w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [1].	64
Tabela 6. Liczba i odsetek uczestników, u których wystąpiły działania niepożądane w fazie podwójnie zamaskowanej badania w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w dawce 16 mg/dobę + 4 mg/dobę w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [1].	66
Tabela 7. Liczba i odsetek uczestników, którzy nie ukończyli fazy podwójnie zamaskowanej badania w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w dawce 16 mg/dobę + 4 mg/dobę w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej buprenorfinę w dawce 16 mg/dobę w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [1].	70
Tabela 8. Liczba i odsetek negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność opiatów w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w dawce 16 mg/dobę + 4 mg/dobę w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej buprenorfinę w dawce 16 mg/dobę w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [1].	70
Tabela 9. Liczba i odsetek pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność kokainy w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w dawce 16 mg/dobę + 4 mg/dobę w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej buprenorfinę w dawce 16 mg/dobę w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [1].	72
Tabela 10. Liczba i odsetek uczestników, u których wystąpiły działania niepożądane w fazie podwójnie zamaskowanej badania w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w dawce 16 mg/dobę + 4 mg/dobę w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej buprenorfinę w dawce 16 mg/dobę w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [1].	73
Tabela 11. Liczba i odsetek uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w dawce 8 mg/dobę+2 mg/dobę lub 16 mg/dobę+4 mg/dobę w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w dawce 45 mg/dobę lub 90 mg/dobę w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [3].	86
Tabela 12. Liczba i odsetek uczestników, u których stwierdzono 12 kolejnych negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w dawce 8 mg/dobę+2 mg/dobę lub 16 mg/dobę+4 mg/dobę w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w dawce 45 mg/dobę lub 90 mg/dobę w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [3].	87
Tabela 13. Liczba i odsetek uczestników, którzy pomyślnie przeszli fazę indukcji leczenia w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w dawce 8 mg/dobę+2 mg/dobę lub 16 mg/dobę+4 mg/dobę w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w dawce 45 mg/dobę lub 90 mg/dobę w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [3].	88
Tabela 14. Średnia liczba dawek leków przyjętych przez uczestników w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w dawce 8 mg/dobę+2 mg/dobę lub 16 mg/dobę+4 mg/dobę w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w dawce 45 mg/dobę lub 90 mg/dobę w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [3].	88
Tabela 15. Kontynuacja leczenia przez uczestników w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w dawce 8 mg/dobę+2 mg/dobę lub 16 mg/dobę+4 mg/dobę w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w dawce 45 mg/dobę lub 90 mg/dobę w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [3].	91
Tabela 16. Ogólne funkcjonowanie uczestników w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w dawce 8 mg/dobę+2 mg/dobę lub 16 mg/dobę+4 mg/dobę w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w dawce 45 mg/dobę lub 90 mg/dobę w leczeniu	

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.

substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [3].....	92
Tabela 17. Liczba i odsetek uczestników, którzy kontynuowali leczenie po zakończeniu badania w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w dawce 8 mg/dobę+2 mg/dobę lub 16 mg/dobę+4 mg/dobę w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w dawce 45 mg/dobę lub 90 mg/dobę w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [3].	93
Tabela 18. Liczba i odsetek uczestników, którzy nie ukończyli udziału w badaniu w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w średniej dawce 29,6 mg/dobę (±4,7 mg/dobę) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w średniej dawce 110,0 mg/dobę (±13,2 mg/dobę) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [6].	94
Tabela 19. Liczba i odsetek uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w średniej dawce 29,6 mg/dobę (±4,7 mg/dobę) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w średniej dawce 111,0 mg/dobę (±11,7 mg/dobę) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [6].....	94
Tabela 20. Liczba i odsetek uczestników, którzy brali udział w terapii prowadzonej w trakcie odbywania przez nich kary więzienia w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w dawce 12 mg/dobę (mediana dawki przy wyjściu na wolność; zakres: 4-20 mg/dobę;) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w dawce 30 mg/dobę (mediana dawki przy wyjściu na wolność; zakres: 10-70 mg/dobę) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [7].	96
Tabela 21. Liczba i odsetek uczestników, którzy zrezygnowali z udziału w badaniu w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w dawce 12 mg/dobę (mediana dawki przy wyjściu na wolność; zakres: 4-20 mg/dobę;) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w dawce 30 mg/dobę (mediana dawki przy wyjściu na wolność; zakres: 10-70 mg/dobę) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [7].	97
Tabela 22. Liczba i odsetek uczestników, którzy brali udział w badaniu w okresie obserwacji w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [7].	98
Tabela 23. Średnia liczba dni stosowania zakazanych substancji lub średnia liczba uczestników aresztowanych po wypuszczeniu na wolność w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [7].....	99
Tabela 24. Liczba i odsetek uczestników badania w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w porównaniu do grupy kontrolnej leczonej metadonem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [10].	99
Tabela 25. Liczba i odsetek uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w średniej maksymalnej dawce 22,1 mg/dobę (±8,2 mg/dobę; mediana: 24 mg/dobę) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w średniej maksymalnej dawce 93,2 mg/dobę (±42,2 mg/dobę; mediana: 90 mg/dobę) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [9].	100
Tabela 26. Średni czas kontynuowania leczenia przez uczestników badania w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w porównaniu do grupy kontrolnej leczonej metadonem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [10].	101
Tabela 27. Średni czas trwania kontynuacji leczenia w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w średniej maksymalnej dawce 22,1 mg/dobę (±8,2 mg/dobę; mediana: 24 mg/dobę) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w średniej maksymalnej dawce 93,2 mg/dobę (±42,2 mg/dobę; mediana: 90 mg/dobę) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [9].	102
Tabela 28. Liczba i odsetek uczestników badania, którzy zrezygnowali z leczenia w czasie pierwszych 30 dni w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w porównaniu do grupy kontrolnej leczonej metadonem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [10].	103
Tabela 29. Liczba i odsetek uczestników badania, którzy zrezygnowali z leczenia w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w porównaniu do grupy kontrolnej leczonej metadonem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [10].	104
Tabela 30. Liczba i odsetek uczestników badania, którzy ukończyli terapię i okres obserwacji w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w porównaniu do grupy kontrolnej leczonej metadonem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [15].	106
Tabela 31. Czas trwania leczenia uczestników w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w porównaniu do grupy kontrolnej leczonej metadonem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [15].	106
Tabela 32. Liczba sesji poradnictwa, w czasie których uczestnicy badania brali udział w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w porównaniu do grupy kontrolnej leczonej metadonem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego	

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [15].	107
Tabela 33. Liczba pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów lub buprenorfiny w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w porównaniu do grupy kontrolnej leczonej metadonem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [15].	107
Tabela 34. Liczba i odsetek uczestników badania, którzy wykazywali ryzykowne zachowania w związku z dożywotnim przyjmowaniem opioidów w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w porównaniu do grupy kontrolnej leczonej metadonem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [15].	108
Tabela 35. Liczba i odsetek uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w porównaniu do grupy kontrolnej leczonej metadonem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [17].	110
Tabela 36. Średnia procentowa zmiana nasilenia bólu u uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w porównaniu do grupy kontrolnej leczonej metadonem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [17].	111
Tabela 37. Ocena nasilenia bólu u uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w porównaniu do grupy kontrolnej leczonej metadonem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [18].	111
Tabela 38. Średnia procentowa zmiana funkcjonowania uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w porównaniu do grupy kontrolnej leczonej metadonem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [17].	112
Tabela 39. Ocena funkcjonowania uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w porównaniu do grupy kontrolnej leczonej metadonem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [18].	112
Tabela 40. Liczba i odsetek uczestników stosujących substancje odurzające, którzy ukończyli udział w badaniu w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w porównaniu do grupy kontrolnej leczonej metadonem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [17].	113
Tabela 41. Liczba i odsetek uczestników, którzy nie ukończyli udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w średniej dawce 29,6 mg/dobę ($\pm 4,7$ mg/dobę) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w średniej dawce 110,0 mg/dobę ($\pm 13,2$ mg/dobę) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [6].	114
Tabela 42. Liczba i odsetek uczestników, u których wystąpiły działania niepożądane w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w średniej dawce 29,6 mg/dobę ($\pm 4,7$ mg/dobę) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w średniej dawce 110,0 mg/dobę ($\pm 13,2$ mg/dobę) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [6].	115
Tabela 43. Liczba i odsetek uczestników, którzy zrezygnowali z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w średniej dawce 29,6 mg/dobę ($\pm 4,7$ mg/dobę) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w średniej dawce 110,0 mg/dobę ($\pm 13,2$ mg/dobę) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [7].	116
Tabela 44. Liczba i odsetek uczestników, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w średniej maksymalnej dawce 22,1 mg/dobę ($\pm 8,2$ mg/dobę; mediana: 24 mg/dobę) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w średniej maksymalnej dawce 93,2 mg/dobę ($\pm 42,2$ mg/dobę; mediana: 90 mg/dobę) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [9].	117
Tabela 45. Liczba i odsetek uczestników, u których stwierdzono lub nie stwierdzono określone zmiany w stężeniu aminotransferazy alaninowej i/lub asparaginowej w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w średniej maksymalnej dawce 22,1 mg/dobę ($\pm 8,2$ mg/dobę; mediana: 24 mg/dobę) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w średniej maksymalnej dawce 93,2 mg/dobę ($\pm 42,2$ mg/dobę; mediana: 90 mg/dobę) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [9].	118
Tabela 46. Liczba i odsetek uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu i zgłosili działania niepożądane w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w porównaniu do grupy kontrolnej leczonej metadonem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [17].	120
Tabela 47. Ocena sprawności psychomotorycznej i poznawczej uczestników w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w średniej dobowej dawce 15 mg/dobę+3,9 mg/dobę ($\pm 3,2$ mg/dobę+0,8 mg/dobę, zakres: 8-24 mg/dobę+2-6 mg/dobę) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w średniej dobowej dawce 53,4 mg/dobę ($\pm 18,6$ mg/dobę, zakres: 30-105 mg/dobę) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [87].	128

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.

Tabela 48. Ocena sprawności psychomotorycznej i poznawczej uczestników w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w średniej dobowej dawce 17,3 mg/dobę ($\pm 3,6$ mg/dobę, zakres: 12-24 mg/dobę) w teście I i 22,7 mg/dobę ($\pm 2,9$ mg/dobę, zakres: 16-28 mg/dobę) w teście II w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w średniej dobowej dawce 72,9 mg/dobę ($\pm 35,2$ mg/dobę, zakres: 35-150 mg/dobę) w teście I i 125,7 mg/dobę ($\pm 35,8$ mg/dobę, zakres: 70-180 mg/dobę) w teście II w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [88].	130
Tabela 49. Liczba i odsetek uczestników, którzy uzyskali korzystny wynik leczenia uzależnienia w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach standardowego leczenia uzależnienia uzupełnionego sesjami poradnictwa z zakresu terapii uzależnienia, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem w ramach standardowego leczenia uzależnienia, w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [21], [30].	172
Tabela 50. Liczba i odsetek uczestników pozostających w całkowitej abstynencji od opioidów w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach standardowego leczenia uzależnienia uzupełnionego sesjami poradnictwa z zakresu terapii uzależnienia, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem w ramach standardowego leczenia uzależnienia, w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [21].	173
Tabela 51. Liczba i odsetek uczestników ze stwierdzonym przewlekłym bólem lub bez bólu przy naborze do badania, którzy uzyskali korzystny wynik leczenia uzależnienia w obu analizowanych grupach leczonych połączeniem buprenorfiny z naloksonem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [21], [30].	174
Tabela 52. Liczba i odsetek uczestników stosujących lub niestosujących heroinę, którzy uzyskali korzystny wynik leczenia uzależnienia w obu analizowanych grupach leczonych połączeniem buprenorfiny z naloksonem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [21], [30].	175
Tabela 53. Liczba i odsetek uczestników, którzy nie ukończyli udziału w badaniu w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach standardowego leczenia uzależnienia uzupełnionego sesjami poradnictwa z zakresu terapii uzależnienia, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem w ramach standardowego leczenia uzależnienia, w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [21], [30].	176
Tabela 54. Średnia liczba wizyt kontrolnych w ośrodku odbyta w ramach standardowego leczenia uzależnienia w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach standardowego leczenia uzależnienia uzupełnionego sesjami poradnictwa z zakresu terapii uzależnienia, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem w ramach standardowego leczenia uzależnienia, w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [21].	177
Tabela 55. Liczba i odsetek uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano bezpośrednią indukcję leku, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano pośrednią indukcję leku za pomocą buprenorfiny, w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [31], [32].	180
Tabela 56. Liczba i odsetek uczestników, u których stwierdzono odpowiedź na leczenie w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano bezpośrednią indukcję leku, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano pośrednią indukcję leku za pomocą buprenorfiny, w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [31], [32].	181
Tabela 57. Liczba i odsetek uczestników, u których stwierdzono pozytywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność morfiny w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano bezpośrednią indukcję leku, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano pośrednią indukcję leku za pomocą buprenorfiny, w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [31].	182
Tabela 58. Liczba i odsetek uczestników, którzy zgłosili dożylne stosowanie narkotyków w kwestionariuszu SUI w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano bezpośrednią indukcję leku, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano pośrednią indukcję leku za pomocą buprenorfiny, w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [31], [32].	183
Tabela 59. Liczba i odsetek uczestników, u których wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność narkotyków/leków były negatywne w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano bezpośrednią indukcję leku, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano pośrednią indukcję leku za pomocą buprenorfiny, w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [32].	184
Tabela 60. Ocena objawów odstawienia opiatów w skali SOWS i w skali OOWS w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano bezpośrednią indukcję leku, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano pośrednią indukcję leku za pomocą buprenorfiny, w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [31], [32].	185
Tabela 61. Ocena wskaźnika nasilenia uzależnienia w skali ASI-Lite w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano bezpośrednią indukcję leku, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano pośrednią indukcję leku za pomocą buprenorfiny, w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz	

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.

psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [31], [32].	186
Tabela 62. Wskaźnik stosowania się do zaleceń leczenia w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano bezpośrednią indukcję leku, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano pośrednią indukcję leku za pomocą buprenorfiny, w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [31], [32].	187
Tabela 63. Wskaźnik kontynuacji udziału w badaniu (retencji) w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano bezpośrednią indukcję leku, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano pośrednią indukcję leku za pomocą buprenorfiny, w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [31].	188
Tabela 64. Liczba i odsetek uczestników badania (respondentów), którzy otrzymali zaplanowaną dawkę leku w czasie wizyty w ośrodku w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano bezpośrednią indukcję leku, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano pośrednią indukcję leku za pomocą buprenorfiny, w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [31], [32].	188
Tabela 65. Średni czas trwania leczenia w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano bezpośrednią indukcję leku, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano pośrednią indukcję leku za pomocą buprenorfiny, w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [31].	189
Tabela 66. Liczba i odsetek uczestników, którzy ukończyli leczenie w badaniu trwające ≥ 28 dni w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano bezpośrednią indukcję leku, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano pośrednią indukcję leku za pomocą buprenorfiny, w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [31].	189
Tabela 67. Średnia dawka buprenorfiny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem przyjmowana przez uczestników w fazie otwartej w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano bezpośrednią indukcję leku, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano pośrednią indukcję leku za pomocą buprenorfiny, w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [31].	190
Tabela 68. Liczba i odsetek uczestników, którzy nie ukończyli udziału w badaniu w grupie I leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano standardowe leczenie uzależnienia a leki rozdawano 1 raz na tydzień, w grupie II otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano standardowe leczenie uzależnienia a leki rozdawano 3 razy na tydzień, w grupie III otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano standardowe leczenie uzależnienia uzupełnione sesjami poradnictwa w zakresie leczenia uzależnienia a leki rozdawano 3 razy na tydzień, w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [33].	191
Tabela 69. Średni odsetek negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów w badaniu w grupie I leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano standardowe leczenie uzależnienia a leki rozdawano 1 raz na tydzień, w grupie II otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano standardowe leczenie uzależnienia a leki rozdawano 3 razy na tydzień, w grupie III otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano standardowe leczenie uzależnienia uzupełnione sesjami poradnictwa w zakresie leczenia uzależnienia a leki rozdawano 3 razy na tydzień, w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [33].	192
Tabela 70. Średni maksymalny czas trwania abstynencji od opioidów uczestników badania w grupie I leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano standardowe leczenie uzależnienia a leki rozdawano 1 raz na tydzień, w grupie II otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano standardowe leczenie uzależnienia a leki rozdawano 3 razy na tydzień, w grupie III otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano standardowe leczenie uzależnienia uzupełnione sesjami poradnictwa w zakresie leczenia uzależnienia a leki rozdawano 3 razy na tydzień, w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [33].	193
Tabela 71. Średni czas pozostawiania uczestników w badaniu w grupie I leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano standardowe leczenie uzależnienia a leki rozdawano 1 raz na tydzień, w grupie II otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano standardowe leczenie uzależnienia a leki rozdawano 3 razy na tydzień, w grupie III otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano standardowe leczenie uzależnienia uzupełnione sesjami poradnictwa w zakresie leczenia uzależnienia a leki rozdawano 3 razy na tydzień, w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [33].	194
Tabela 72. Liczba i odsetek uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu w grupie I leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano standardowe leczenie uzależnienia a leki rozdawano 1 raz na tydzień, w grupie II otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano standardowe leczenie uzależnienia a leki rozdawano 3 razy na tydzień, w grupie III otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano standardowe leczenie uzależnienia uzupełnione sesjami poradnictwa w zakresie leczenia uzależnienia a leki rozdawano 3 razy na tydzień, w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [33].	195
Tabela 73. Liczba i odsetek uczestników, którzy zostali skierowani na inne leczenie w grupie I leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano standardowe leczenie uzależnienia a leki rozdawano 1 raz na tydzień, w grupie II otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano standardowe leczenie uzależnienia a leki rozdawano 3 razy na tydzień, w grupie III otrzymującej połączenie	

buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano standardowe leczenie uzależnienia uzupełnione sesjami poradnictwa w zakresie leczenia uzależnienia a leki rozdawano 3 razy na tydzień, w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [33].	196
Tabela 74. Średni odsetek negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność kokainy w grupie I leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano standardowe leczenie uzależnienia a leki rozdawano 1 raz na tydzień, w grupie II otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano standardowe leczenie uzależnienia a leki rozdawano 3 razy na tydzień, w grupie III otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano standardowe leczenie uzależnienia uzupełnione sesjami poradnictwa w zakresie leczenia uzależnienia a leki rozdawano 3 razy na tydzień, w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [33].	197
Tabela 75. Liczba i odsetek uczestników, którzy mieli co najmniej 1 pozytywny wynik testu toksykologicznego moczu na obecność kokainy w grupie I leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano standardowe leczenie uzależnienia a leki rozdawano 1 raz na tydzień, w grupie II otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano standardowe leczenie uzależnienia a leki rozdawano 3 razy na tydzień, w grupie III otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano standardowe leczenie uzależnienia uzupełnione sesjami poradnictwa w zakresie leczenia uzależnienia a leki rozdawano 3 razy na tydzień, w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [33].	198
Tabela 76. Średni wynik oceniający zadowolenie uczestników badania z leczenia w grupie I leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano standardowe leczenie uzależnienia a leki rozdawano 1 raz na tydzień, w grupie II otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano standardowe leczenie uzależnienia a leki rozdawano 3 razy na tydzień, w grupie III otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano standardowe leczenie uzależnienia uzupełnione sesjami poradnictwa w zakresie leczenia uzależnienia a leki rozdawano 3 razy na tydzień, w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [33].	199
Tabela 77. Średni czas, przez jaki uczestnicy badania stosowali się do zaleceń leczenia w grupie I leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano standardowe leczenie uzależnienia a leki rozdawano 1 raz na tydzień, w grupie II otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano standardowe leczenie uzależnienia a leki rozdawano 3 razy na tydzień, w grupie III otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano standardowe leczenie uzależnienia uzupełnione sesjami poradnictwa w zakresie leczenia uzależnienia a leki rozdawano 3 razy na tydzień, w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [33].	200
Tabela 78. Zmiany w parametrach klinicznych ocenianych przy naborze do badania oraz po 12 i 24 tygodniach trwania badania u uczestników otrzymujących połączenie buprenorfiny z naloksonem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [34].	201
Tabela 79. Wyniki leczenia uzyskane przez uczestników badania wcześniej niekaranych oraz przez uczestników badania wcześniej skazanych na karę więzienia otrzymujących połączenie buprenorfiny z naloksonem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [35].	203
Tabela 80. Wyniki leczenia uzyskane przez uczestników stosujących wcześniej: heroinę, heroinę lub opioidy przepisywane na receptę, opioidy przepisywane na receptę, w ramach badania leczonych połączeniem buprenorfiny z naloksonem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [38].	204
Tabela 81. Wyniki leczenia uzyskane przez uczestników badania stosujących lub niestosujących kokainę przed rozpoczęciem leczenia połączeniem buprenorfiny z naloksonem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [40].	206
Tabela 82. Wyniki leczenia uzyskane przez uczestników badania stosujących lub niestosujących kokainę w trakcie leczenia połączeniem buprenorfiny z naloksonem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [40].	207
Tabela 83. Liczba i odsetek uczestników, którzy ukończyli leczenie w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem przez 12 tygodni w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem przez 2 tygodnie w ramach detoksyfikacji w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [41].	209
Tabela 84. Liczba i odsetek uczestników, którzy stosowali w trakcie leczenia poszczególne dawki leku w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem przez 12 tygodni w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem przez 2 tygodnie w ramach detoksyfikacji w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [41].	209
Tabela 85. Liczba i odsetek uczestników, którzy dostarczyli wszystkie zaplanowane w badaniu próbki moczu do testów toksykologicznych w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem przez 12 tygodni w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem przez 2 tygodnie w ramach detoksyfikacji w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [41].	210
Tabela 86. Odsetek dostarczonych próbek moczu w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem przez 12 tygodni w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem przez 2 tygodnie w ramach detoksyfikacji w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [41].	211

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.

Tabela 87. Liczba i odsetek uczestników, którzy wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność opiatów były pozytywne w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem przez 12 tygodni w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem przez 2 tygodnie w ramach detoksyfikacji w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [41].	211
Tabela 88. Odsetek pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność opiatów w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem przez 12 tygodni w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem przez 2 tygodnie w ramach detoksyfikacji w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [41].	212
Tabela 89. Liczba i odsetek uczestników, którzy kontynuowali udział w badaniu w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem przez 12 tygodni w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem przez 2 tygodnie w ramach detoksyfikacji w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [41].	213
Tabela 90. Liczba i odsetek uczestników biorących udział w dodatkowym leczeniu uzależnienia w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem przez 12 tygodni w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem przez 2 tygodnie w ramach detoksyfikacji w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [41].	213
Tabela 91. Odsetek zgłoszeń przez uczestników stosowania opioidów, alkoholu, marihuany, kokainy lub dożylnego przyjmowania narkotyków w ciągu ostatniego tygodnia oraz miesiąca w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem przez 12 tygodni w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem przez 2 tygodnie w ramach detoksyfikacji w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [41].	214
Tabela 92. Liczba i odsetek uczestników, którzy zgłosili stosowanie dodatkowego leczenia w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem przez 12 tygodni w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem przez 2 tygodnie w ramach detoksyfikacji, w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [41].	216
Tabela 93. Liczba i odsetek uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem pod nadzorem w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem bez nadzoru w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [50].	220
Tabela 94. Liczba i odsetek uczestników, którzy kontynuowali leczenie w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem pod nadzorem w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [50].	220
Tabela 95. Średni czas trwania udziału w badaniu w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem pod nadzorem w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem bez nadzoru w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [50].	221
Tabela 96. Średnia redukcja liczby dni stosowania heroiny w trakcie badania w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem pod nadzorem w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem bez nadzoru w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [50].	221
Tabela 97. Liczba i odsetek uczestników, którzy nie stosowali heroiny w ciągu 1 miesiąca przed końcową wizytą kontrolną w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem pod nadzorem w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem bez nadzoru w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [50].	222
Tabela 98. Liczba i odsetek uczestników, którzy pozostawali w abstinencji od heroiny w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem pod nadzorem w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem bez nadzoru w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [50].	222
Tabela 99. Średnia dobowy dawka buprenorfiny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem stosowana przez uczestników badania w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem pod nadzorem w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem bez nadzoru w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [50].	224
Tabela 100. Liczba i odsetek uczestników, którzy przeszli pomyślną indukację leczenia, stabilizację leczenia lub doświadczali przedłużających się objawów odstawienia w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ośrodku podstawowej opieki zdrowotnej pod nadzorem w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem w domu bez nadzoru w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [58].	225
Tabela 101. Średnia dobowy dawka buprenorfiny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem przyjęta w dniu indukacji leczenia oraz w kolejnych tygodniach terapii w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ośrodku podstawowej opieki zdrowotnej pod nadzorem w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem w domu bez nadzoru w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [58].	226
Tabela 102. Średnia liczba kontaktów telefonicznych uczestników badania z badaczami w kolejnych tygodniach terapii w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ośrodku podstawowej opieki zdrowotnej pod nadzorem w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem w domu bez nadzoru w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego,	

społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [58].....	227
Tabela 103. Średni czas trwania kontaktów telefonicznych uczestników badania z badaczami w kolejnych tygodniach terapii w grupie badanej leczącej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ośrodku podstawowej opieki zdrowotnej pod nadzorem w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem w domu bez nadzoru w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [58].....	227
Tabela 104. Liczba i odsetek uczestników, u których wystąpiły objawy odstawienia w zależności od leku podanego w fazie indukcji leczenia oraz wcześniejszego leczenia metadonem w grupie badanej leczącej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej buprenorfinę w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [55].	228
Tabela 105. Liczba i odsetek pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność narkotyków w grupie I leczącej buprenorfiną w dawce 8 mg/ 24 godziny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem, w grupie II leczącej buprenorfiną w dawce 8 mg/ 48 godzin w połączeniu buprenorfiny z naloksonem, w grupie III leczącej buprenorfiną w dawce 16 mg/ 48 godzin w połączeniu buprenorfiny z naloksonem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [55].....	231
Tabela 106. Średni pomiar średnicy żrenicy uczestników badania w grupie I leczącej buprenorfiną w dawce 8 mg/ 24 godziny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem, w grupie II leczącej buprenorfiną w dawce 8 mg/ 48 godzin w połączeniu buprenorfiny z naloksonem, w grupie III leczącej buprenorfiną w dawce 16 mg/ 48 godzin w połączeniu buprenorfiny z naloksonem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [55].	234
Tabela 107. Liczba i odsetek pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność narkotyków w grupie I otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem w dawce 8 mg/dobę + 2 mg/dobę codziennie w ośrodku, w grupie II otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem w dawce 16 lub 24 mg/dobę + 4 lub 6 mg/dobę w ośrodku co drugi lub trzeci dzień, w grupie III otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem w dawce 8 mg/dobę + 2 mg/dobę codziennie na przemian w ośrodku lub w domu w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [52].	237
Tabela 108. Liczba i odsetek uczestników preferujących określone opcje leczenia w grupie I leczącej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w dawce 8 mg/dobę + 2 mg/dobę codziennie w ośrodku, w grupie II leczącej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w dawce 16 lub 24 mg/dobę + 4 lub 6 mg/dobę w ośrodku co 2. lub 3. dzień, w grupie III leczącej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w dawce 8 mg/dobę + 2 mg/dobę codziennie na przemian w ośrodku lub w domu w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [52], [53].	241
Tabela 109. Czas trwania abstynencji uczestników w grupie I leczącej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach standardowego leczenia uzależnienia, w grupie II leczącej połączeniem buprenorfiny z naloksonem z uwzględnieniem sesji terapii behawioralnej prowadzonej za pomocą interaktywnego programu komputerowego, w grupie III leczącej połączeniem buprenorfiny z naloksonem z uwzględnieniem sesji terapii behawioralnej przy udziale terapeuty w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [59].	243
Tabela 110. Liczba i odsetek dostarczonych przez uczestników próbek moczu do testów toksykologicznych w grupie I leczącej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach standardowego leczenia uzależnienia, w grupie II leczącej połączeniem buprenorfiny z naloksonem z uwzględnieniem sesji terapii behawioralnej prowadzonej za pomocą interaktywnego programu komputerowego, w grupie III leczącej połączeniem buprenorfiny z naloksonem z uwzględnieniem sesji terapii behawioralnej przy udziale terapeuty w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [59].	244
Tabela 111. Liczba i odsetek uczestników kontynuujących leczenie w grupie I leczącej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach standardowego leczenia uzależnienia, w grupie II leczącej połączeniem buprenorfiny z naloksonem z uwzględnieniem sesji terapii behawioralnej prowadzonej za pomocą interaktywnego programu komputerowego, w grupie III leczącej połączeniem buprenorfiny z naloksonem z uwzględnieniem sesji terapii behawioralnej przy udziale terapeuty w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [59].	246
Tabela 112. Ocena jakości „przymierza terapeutycznego” dokonana przez uczestników w grupie I leczącej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach standardowego leczenia uzależnienia, w grupie II leczącej połączeniem buprenorfiny z naloksonem z uwzględnieniem sesji terapii behawioralnej prowadzonej za pomocą interaktywnego programu komputerowego, w grupie III leczącej połączeniem buprenorfiny z naloksonem z uwzględnieniem sesji terapii behawioralnej przy udziale terapeuty w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [59].	247
Tabela 113. Czas trwania sesji terapeutycznych w grupie I leczącej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach standardowego leczenia uzależnienia, w grupie II leczącej połączeniem buprenorfiny z naloksonem z uwzględnieniem sesji terapii behawioralnej prowadzonej za pomocą interaktywnego programu komputerowego, w grupie III leczącej połączeniem buprenorfiny z naloksonem z uwzględnieniem sesji terapii behawioralnej przy udziale terapeuty w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [59].	249
Tabela 114. Liczba i odsetek uczestników, którzy ukończyli fazę zmniejszania dawki w grupie I leczącej połączeniem buprenorfiny z naloksonem z 7-dniowym okresem zmniejszania dawki w porównaniu do grupy II leczącej połączeniem buprenorfiny z naloksonem z 28-dniowym okresem zmniejszania dawki w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [61].....	250

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 115. Liczba i odsetek uczestników, których wyniki testów toksykologicznych moczu były negatywne na obecność opiatów oraz innych narkotyków/leków w grupie I leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem z 7-dniowym okresem zmniejszania dawki w porównaniu do grupy II leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem z 28-dniowym okresem zmniejszania dawki w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [61].	251
Tabela 116. Średnia ocena nasilenia objawów odstawienia i głodu narkotykowego w grupie I leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem z 7-dniowym okresem zmniejszania dawki w porównaniu do grupy II leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem z 28-dniowym okresem zmniejszania dawki w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [61].	252
Tabela 117. Liczba i odsetek uczestników, którzy stosowali dodatkowe leki w celu zmniejszenia objawów odstawienia w trakcie udziału w badaniu w grupie I leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem z 7-dniowym okresem zmniejszania dawki w porównaniu do grupy II leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem z 28-dniowym okresem zmniejszania dawki w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [61].	254
Tabela 118. Średnia liczba dodatkowych leków stosowanych w celu zmniejszenia objawów odstawienia w trakcie udziału w badaniu w grupie I leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem z 7-dniowym okresem zmniejszania dawki w porównaniu do grupy II leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem z 28-dniowym okresem zmniejszania dawki w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [61].	254
Tabela 119. Ocena zadowolenia z leczenia dokonana przez uczestników w grupie I leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem z 7-dniowym okresem zmniejszania dawki w porównaniu do grupy II leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem z 28-dniowym okresem zmniejszania dawki w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [61].	255
Tabela 120. Średnia liczba i odsetek uczestników, którzy kontynuowali leczenie w grupie I leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w standardowym programie leczenia uzależnienia od narkotyków z uwzględnieniem indywidualnego poradnictwa, w grupie II leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w programie zapobiegania nawrotowi do uzależnienia uwzględniającemu dodatkowe wsparcie psychoterapeutyczne w ramach grupowej terapii poznawczo-behawioralnej, w grupie III leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w prywatnym ośrodku leczenia uzależnienia w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w 12. i 24. tygodniu [68] oraz w 9. i 20. tygodniu [67].	257
Tabela 121. Średni czas kontynuowania leczenia przez uczestników badania w grupie I leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w standardowym programie leczenia uzależnienia od narkotyków z uwzględnieniem indywidualnego poradnictwa, w grupie II leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w programie zapobiegania nawrotowi do uzależnienia uwzględniającemu dodatkowe wsparcie psychoterapeutyczne w ramach grupowej terapii poznawczo-behawioralnej, w grupie III leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w prywatnym ośrodku leczenia uzależnienia w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [67].	259
Tabela 122. Liczba i odsetek uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu w grupie I leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w standardowym programie leczenia uzależnienia od narkotyków z uwzględnieniem indywidualnego poradnictwa, w grupie II leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w programie zapobiegania nawrotowi do uzależnienia uwzględniającemu dodatkowe wsparcie psychoterapeutyczne w ramach grupowej terapii poznawczo-behawioralnej, w grupie III leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w prywatnym ośrodku leczenia uzależnienia w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [67].	260
Tabela 123. Stosowanie opioidów przez uczestników badania w grupie I leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w standardowym programie leczenia uzależnienia od narkotyków z uwzględnieniem indywidualnego poradnictwa, w grupie II leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w programie zapobiegania nawrotowi do uzależnienia uwzględniającemu dodatkowe wsparcie psychoterapeutyczne w ramach grupowej terapii poznawczo-behawioralnej, w grupie III leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w prywatnym ośrodku leczenia uzależnienia w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w 9. i 20. tygodniu trwania badania [67].	262
Tabela 124. Średnia dawka produktu łączonego buprenorfina/nalokson stosowana przez uczestników badania w grupie I leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w standardowym programie leczenia uzależnienia od narkotyków z uwzględnieniem indywidualnego poradnictwa, w grupie II leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w programie zapobiegania nawrotowi do uzależnienia uwzględniającemu dodatkowe wsparcie psychoterapeutyczne w ramach grupowej terapii poznawczo-behawioralnej, w grupie III leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w prywatnym ośrodku leczenia uzależnienia w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [67].	263
Tabela 125. Średni czas trwania leczenia psychoterapeutycznego uczestników badania w grupie I leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w standardowym programie leczenia uzależnienia od narkotyków z uwzględnieniem indywidualnego poradnictwa, w grupie II leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w programie zapobiegania nawrotowi do uzależnienia uwzględniającemu dodatkowe wsparcie psychoterapeutyczne w ramach grupowej terapii poznawczo-behawioralnej, w grupie III leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w prywatnym ośrodku leczenia uzależnienia w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [67].	264
Tabela 126. Liczba i odsetek uczestników, którzy przerwali leczenie w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w stałej dawce w ramach leczenia podtrzymującego w porównaniu do grupy kontrolnej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w stopniowo zmniejszanej dawce w ramach detoksyfikacji w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [69].	265

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.

Tabela 127. Liczba i odsetek uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w stałej dawce w ramach leczenia podtrzymującego w porównaniu do grupy kontrolnej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w stopniowo zmniejszanej dawce w ramach detoksyfikacji w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [69], [71].	266
Tabela 128. Liczba i odsetek uczestników, którzy powrócili do stosowania opioidów w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w stałej dawce w ramach leczenia podtrzymującego w porównaniu do grupy kontrolnej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w stopniowo zmniejszanej dawce w ramach detoksyfikacji w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [71].	266
Tabela 129. Liczba i odsetek uczestników, którzy stwierdzili poprawę jakości życia w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w stałej dawce w ramach leczenia podtrzymującego w porównaniu do grupy kontrolnej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w stopniowo zmniejszanej dawce w ramach detoksyfikacji w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [71].	267
Tabela 130. Liczba wizyt kontrolnych w ośrodku odbytych przez uczestników badania w grupie I leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson z uzupełniającą terapią behawioralno-poznawczą w porównaniu do grupy II otrzymującej produkt łączony buprenorfina/nalokson w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [75].	268
Tabela 131. Liczba i odsetek uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu oraz którzy zmienili terapię w grupie I leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson z uzupełniającą terapią behawioralno-poznawczą w porównaniu do grupy II otrzymującej produkt łączony buprenorfina/nalokson w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [75].	270
Tabela 132. Liczba i odsetek uczestników badania, którzy ukończyli leczenie farmakologiczne oraz zaplanowane sesje poradnictwa w grupie I leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu ze standardowym poradnictwem w porównaniu do grupy II leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu z rozszerzonym poradnictwem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [77].	271
Tabela 133. Średni czas trwania leczenia farmakologicznego uczestników badania w grupie I leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu ze standardowym poradnictwem w porównaniu do grupy II leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu z rozszerzonym poradnictwem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [77].	272
Tabela 134. Liczba i średni czas trwania odbytych sesji poradnictwa uczestników badania w grupie I leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu ze standardowym poradnictwem w porównaniu do grupy II leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu z rozszerzonym poradnictwem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [77].	272
Tabela 135. Średni procentowy odsetek negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów lub kokainy u uczestników badania w grupie I leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu ze standardowym poradnictwem w porównaniu do grupy II leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu z rozszerzonym poradnictwem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [77].	273
Tabela 136. Średni czas trwania abstynencji od opioidów lub kokainy u uczestników badania w grupie I leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu ze standardowym poradnictwem w porównaniu do grupy II leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu z rozszerzonym poradnictwem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [77].	274
Tabela 137. Liczba i odsetek uczestników badania, którzy brali udział w testach na obecność wirusa HIV w grupie I leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu ze standardowym poradnictwem w porównaniu do grupy II leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu z rozszerzonym poradnictwem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [77].	274
Tabela 138. Liczba i średni czas trwania sesji poradnictwa u uczestników badania w grupie I leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu ze standardowym poradnictwem w porównaniu do grupy II leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu z rozszerzonym poradnictwem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [77].	275
Tabela 139. Średnia ocena jakości życia uczestników badania w grupie I leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu ze standardowym poradnictwem w porównaniu do grupy II leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu z rozszerzonym poradnictwem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [77].	276
Tabela 140. Średnia częstość ryzykownych zachowań seksualnych uczestników badania w grupie I leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu ze standardowym poradnictwem w porównaniu do grupy II leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu z rozszerzonym poradnictwem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [77].	276
Tabela 141. Liczba i odsetek uczestników badania zgłaszających poszczególne ryzykowne zachowania seksualne w grupie I leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu ze standardowym poradnictwem w porównaniu do grupy II leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu z rozszerzonym poradnictwem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz	

psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [77].	277
Tabela 142. Liczba i odsetek uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu w grupie I leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu ze standardowym poradnictwem w porównaniu do grupy II leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu z rozszerzonym poradnictwem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [79].	278
Tabela 143. Średni czas trwania odbytych sesji poradnictwa przez uczestników badania w grupie I leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu ze standardowym poradnictwem w porównaniu do grupy II leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu z rozszerzonym poradnictwem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [79].	279
Tabela 144. Średnia ocena obciążenia uczestników badania w grupie I leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu ze standardowym poradnictwem w porównaniu do grupy II leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu z rozszerzonym poradnictwem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [79].	279
Tabela 145. Liczba i odsetek uczestników, którzy kontynuowali leczenie w grupie I leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu ze standardowym poradnictwem w porównaniu do grupy II leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu z rozszerzonym poradnictwem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [79].	281
Tabela 146. Liczba i odsetek uczestników badania, u których zmiany w stosowaniu opioidów lub kokainy określano w oparciu o objawy uzależnienia według kryteriów DSM-IV w grupie I leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu ze standardowym poradnictwem w porównaniu do grupy II leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu z rozszerzonym poradnictwem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [79].	282
Tabela 147. Liczba i odsetek uczestników badania, u których wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów lub kokainy były pozytywne w grupie I leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu ze standardowym poradnictwem w porównaniu do grupy II leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu z rozszerzonym poradnictwem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [79].	283
Tabela 148. Średnia liczba dni stosowania heroiny lub kokainy przez uczestników badania w ciągu ostatnich 30 dni w grupie I leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu ze standardowym poradnictwem w porównaniu do grupy II leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu z rozszerzonym poradnictwem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [79].	284
Tabela 149. Średnia liczba dni, w czasie których uczestnicy badania złamali prawo w ciągu ostatnich 30 dni w grupie I leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu ze standardowym poradnictwem w porównaniu do grupy II leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu z rozszerzonym poradnictwem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [79].	285
Tabela 150. Średnia punktacja uzyskana przez uczestników badania w poszczególnych domenach skali ASI w grupie I leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu ze standardowym poradnictwem w porównaniu do grupy II leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu z rozszerzonym poradnictwem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [79].	286
Tabela 151. Średnia ocena jakości życia w poszczególnych domenach uzyskana przez uczestników badania w grupie I leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu ze standardowym poradnictwem w porównaniu do grupy II leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu z rozszerzonym poradnictwem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [79].	287
Tabela 152. Średnia częstość zachowań zwiększających ryzyko zakażenia wirusem HIV u uczestników badania w grupie I leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu ze standardowym poradnictwem w porównaniu do grupy II leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w połączeniu z rozszerzonym poradnictwem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [79].	289
Tabela 153. Średnia dawka buprenorfiny w produkcie łączonym buprenorfina/nalokson przyjmowana przez uczestników badania w 1. w 7. dniu leczenia w grupie I leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson i stosującej wcześniej opioidy przepisywane na receptę w porównaniu do grupy II leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson i stosującej heroinę w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [80].	290
Tabela 154. Średnie nasilenie głodu narkotykowego i objawów odstawienia u uczestników badania w grupie I leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson i stosującej wcześniej opioidy przepisywane na receptę w porównaniu do grupy II leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson i stosującej heroinę w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [80].	291
Tabela 155. Średnia ocena nasilenia objawów odstawienia u uczestników badania w grupie I leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson i stosującej wcześniej opioidy przepisywane na receptę w porównaniu do grupy II leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson i stosującej heroinę w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [80].	291

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 156. Liczba i odsetek uczestników badania, u których wykazano redukcję objawów odstawienia w grupie I leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson i stosującej wcześniej opioidy przepisywane na receptę w porównaniu do grupy II leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson i stosującej heroinę w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [80].	292
Tabela 157. Liczba i odsetek uczestników badania, którzy kontynuowali leczenie przez 7 dni w grupie I leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson i stosującej wcześniej opioidy przepisywane na receptę w porównaniu do grupy II leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson i stosującej heroinę w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [80].	293
Tabela 158. Liczba i odsetek uczestników, którzy kontynuowali udział w badaniu w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach leczenia w ośrodku podstawowej opieki zdrowotnej w porównaniu do grupy kontrolnej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach programu leczenia uzależnienia w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [82].	297
Tabela 159. Liczba i odsetek uczestników, którzy rozpoczęli leczenie w ciągu pierwszych 2 tygodni trwania badania w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach leczenia w ośrodku podstawowej opieki zdrowotnej w porównaniu do grupy kontrolnej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach programu leczenia uzależnienia w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [82].	298
Tabela 160. Liczba i odsetek uczestników, którzy brali udział w badaniu po ich randomizacji w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach leczenia w ośrodku podstawowej opieki zdrowotnej w porównaniu do grupy kontrolnej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach programu leczenia uzależnienia w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [82].	299
Tabela 161. Odsetek pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów lub kokainy w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach leczenia w ośrodku podstawowej opieki zdrowotnej w porównaniu do grupy kontrolnej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach programu leczenia uzależnienia w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [82].	300
Tabela 162. Liczba wizyt w ośrodku odbytych przez uczestników badania w związku z leczeniem zakażenia wirusem HIV w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach leczenia w ośrodku podstawowej opieki zdrowotnej w porównaniu do grupy kontrolnej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach programu leczenia uzależnienia w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [82].	301
Tabela 163. Czas trwania leczenia przeciwwirusowego w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach leczenia w ośrodku podstawowej opieki zdrowotnej w porównaniu do grupy kontrolnej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach programu leczenia uzależnienia w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [82].	301
Tabela 164. Liczba i odsetek uczestników, którzy odbyli co najmniej 1 wizytę w ambulatorium lub byli hospitalizowani w trakcie trwania badania w związku z leczeniem zakażenia wirusem HIV w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach leczenia w ośrodku podstawowej opieki zdrowotnej w porównaniu do grupy kontrolnej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach programu leczenia uzależnienia w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [82].	302
Tabela 165. Liczba i odsetek uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu w grupie I leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w ramach zintensyfikowanej terapii w porównaniu do grupy II otrzymującej produkt łączony buprenorfina/nalokson w ramach standardowej terapii w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [85].	306
Tabela 166. Czas trwania abstynencji od opioidów i stosowania się do zaleceń leczenia w grupie I leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w ramach zintensyfikowanej terapii w porównaniu do grupy II otrzymującej produkt łączony buprenorfina/nalokson w ramach standardowej terapii w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [85].	306
Tabela 167. Odsetek negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów i/lub kokainy w grupie I leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w ramach zintensyfikowanej terapii w porównaniu do grupy II otrzymującej produkt łączony buprenorfina/nalokson w ramach standardowej terapii w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [85].	307
Tabela 168. Liczba limfocytów CD4 i ocena zachowań ryzykownych związanych z zakażeniem wirusem HIV w oparciu o skalę ARI w grupie I leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w ramach zintensyfikowanej terapii w porównaniu do grupy II otrzymującej produkt łączony buprenorfina/nalokson w ramach standardowej terapii w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [85].	308
Tabela 169. Liczba i odsetek uczestników badania z wykrywalnym poziomem wirerii oraz zgłaszających ryzykowne zachowania seksualne w trakcie odurzenia narkotykowego/ alkoholowego w grupie I leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w ramach zintensyfikowanej terapii w porównaniu do grupy II otrzymującej produkt łączony buprenorfina/nalokson w ramach standardowej terapii w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [85].	310

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.

Tabela 170. Ocena stosowanego leczenia w grupie I leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w ramach zintensyfikowanej terapii w porównaniu do grupy II otrzymującej produkt łączony buprenorfina/nalokson w ramach standardowej terapii w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [85].	311
Tabela 171. Liczba i odsetek uczestników, u których wystąpiły działania niepożądane w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach standardowego leczenia uzależnienia uzupełnionego sesjami poradnictwa z zakresu leczenia uzależnienia w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem w ramach standardowego leczenia uzależnienia od opioidów w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [30].	313
Tabela 172. Liczba i odsetek uczestników, u których wystąpiły działania niepożądane w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach standardowego leczenia uzależnienia uzupełnionego sesjami poradnictwa z zakresu leczenia uzależnienia w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem w ramach standardowego leczenia uzależnienia od opioidów w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [30].	315
Tabela 173. Liczba i odsetek uczestników, którzy zrezygnowali z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano bezpośrednią indukcję leku, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem, w której zastosowano pośrednią indukcję za pomocą buprenorfiny, w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [31].	316
Tabela 174. Liczba i odsetek uczestników, u których wystąpiły działania niepożądane w grupie badanej leczonej buprenorfiną w połączeniu z naloksonem, w której zastosowano bezpośrednią indukcję leku, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej buprenorfinę w połączeniu z naloksonem, w której zastosowano pośrednią indukcję leku za pomocą buprenorfiny, w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie od opioidów [31], [32].	317
Tabela 175. Liczba i odsetek uczestników, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane w grupie badanej leczonej buprenorfiną w średniej dobowej dawce 12 mg w połączeniu buprenorfiny z naloksonem pod nadzorem w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej buprenorfinę w średniej dobowej dawce 11 mg w połączeniu buprenorfiny z naloksonem bez nadzoru w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [50].	320
Tabela 176. Liczba i odsetek uczestników, u których wystąpiły zmiany w wynikach badań laboratoryjnych w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach krótkotrwałej terapii (18 dni lub czas trwania zależny od decyzji badacza) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem w ramach długotrwałej terapii (52 tygodnie) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie – wyniki podano wspólnie dla obu grup [72].	322
Tabela 177. Ocena zdolności psychomotorycznych w grupie badanej I leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w dawce 8 mg/dobę / 2 mg/dobę w porównaniu do grupy badanej II otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem w dawce 16 mg/dobę / 4 mg/dobę w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [89].	342
Tabela 178. Ocena zdolności psychomotorycznych w grupie badanej I leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w dawce 8 mg/dobę / 2 mg/dobę w porównaniu do grupy badanej II otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem w dawce 32 mg/dobę / 8 mg/dobę w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [89].	343
Tabela 179. Ocena zdolności psychomotorycznych w grupie badanej I leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w dawce 8 mg/dobę / 2 mg/dobę w porównaniu do grupy badanej II otrzymującej połączenie buprenorfiny z naloksonem w dawce 32 mg/dobę / 8 mg/dobę w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [89].	344
Tabela 180. Liczba i odsetek uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu w grupie I leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w dawce 12 mg/dobę (dawka buprenorfiny) z uzupełniającą terapią behawioralno-poznawczą w porównaniu do grupy II otrzymującej produkt łączony buprenorfina/nalokson w dawce 24 mg/dobę lub 36 mg/dobę (dawka buprenorfiny) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [90].	346
Tabela 181. Czas trwania leczenia i maksymalny czas trwania abstynencji od opioidów w grupie I leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w dawce 12 mg/dobę (dawka buprenorfiny) z uzupełniającą terapią behawioralno-poznawczą w porównaniu do grupy II otrzymującej produkt łączony buprenorfina/nalokson w dawce 24 mg/dobę lub 36 mg/dobę (dawka buprenorfiny) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [90].	346
Tabela 182. Liczba dni stosowania opioidów, kokainy, alkoholu zgłaszana przez uczestników badania w grupie I leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w dawce 12 mg/dobę (dawka buprenorfiny) z uzupełniającą terapią behawioralno-poznawczą w porównaniu do grupy II otrzymującej produkt łączony buprenorfina/nalokson w dawce 24 mg/dobę lub 36 mg/dobę (dawka buprenorfiny) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [90].	347
Tabela 183. Odsetek negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność substancji uzależniających w grupie I leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson w dawce 12 mg/dobę (dawka buprenorfiny) z uzupełniającą terapią behawioralno-poznawczą w porównaniu do grupy II otrzymującej produkt łączony buprenorfina/nalokson w dawce 24 mg/dobę lub 36 mg/dobę (dawka buprenorfiny) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [90].	349
Tabela 184. Liczba i odsetek uczestników, u których leczenie połączeniem buprenorfiny z naloksonem (w dobowej dawce 4 mg/ 1 mg, 8 mg/ 2 mg lub 16 mg/ 4 mg) przyspieszyło odstawienie opioidów w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz	

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 198. Pomiary parametrów fizjologicznych uczestników w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem (w dawce podzielonej na 2 części) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon, w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie – dane przedstawiają średnią (\pm SE) największych odnotowanych zmian względem wartości wstępnych sprzed leczenia [91]-[92].	373
Tabela 199. Pomiary sprawności psychomotorycznej i poznawczej uczestników w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem (w niepodzielonej dawce) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon, w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie – dane przedstawiają średnią (\pm SE) największych odnotowanych zmian względem wartości wstępnych sprzed leczenia [92].	374
Tabela 200. Pomiary sprawności psychomotorycznej i poznawczej uczestników w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem (w dawce podzielonej na 2 części) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon, w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie – dane przedstawiają średnią (\pm SE) największych odnotowanych zmian względem wartości wstępnych sprzed leczenia [92].	375
Tabela 201. Liczba i odsetek uczestników, którzy nie ukończyli badania w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem (zakres dobowych dawek: 4 mg/1 mg – 24 mg/6 mg) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej buprenorfinę (zakres dobowych dawek: 4 mg – 24 mg), w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [93].	379
Tabela 202. Liczba i odsetek uczestników, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem (zakres dobowych dawek: 4 mg/1 mg – 24 mg/6 mg) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej buprenorfinę (zakres dobowych dawek: 4 mg – 24 mg), w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [93].	380
Tabela 203. Liczba i odsetek uczestników, którzy nie ukończyli badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem (zakres dobowych dawek: 4 mg/1 mg – 24 mg/6 mg) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej buprenorfinę (zakres dobowych dawek: 4 mg – 24 mg), w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [93].	381
Tabela 204. Liczba i odsetek uczestników, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem (zakres dobowych dawek: 4 mg/1 mg – 24 mg/6 mg) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej buprenorfinę (zakres dobowych dawek: 4 mg – 24 mg), w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [93].	381
Tabela 205. Liczba i odsetek uczestników, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane w grupie badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem (zakres dobowych dawek: 4 mg/1 mg – 24 mg/6 mg) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej buprenorfinę (zakres dobowych dawek: 4 mg – 24 mg), w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [93].	382
Tabela 206. Liczba i odsetek uczestników kontynuujących leczenie (retencja) w grupie badanej leczonej buprenorfiną w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników w leczeniu substytucyjnym uzależnienie od opioidów [240].	389
Tabela 207. Hazard względny (HR) oszacowany dla uczestników kontynuujących leczenie (retencja) w grupie badanej leczonej buprenorfiną w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników w leczeniu substytucyjnym uzależnienie od opioidów [241].	390
Tabela 208. Liczba i odsetek uczestników kontynuujących leczenie (retencja) w grupie badanej leczonej buprenorfiną w niskiej dawce (2-6 mg/dobę) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w niskiej dawce (<40 mg/dobę) w leczeniu substytucyjnym uzależnienie od opioidów [240].	391
Tabela 209. Liczba i odsetek uczestników kontynuujących leczenie (retencja) w grupie badanej leczonej buprenorfiną w niskiej dawce (2-6 mg/dobę) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w umiarkowanej dawce (50-80 mg/dobę) w leczeniu substytucyjnym uzależnienie od opioidów [239].	392
Tabela 210. Liczba i odsetek uczestników kontynuujących leczenie (retencja) w grupie badanej leczonej buprenorfiną w umiarkowanej dawce (7-15 mg/dobę) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w niskiej dawce (20-35 mg/dobę) w leczeniu substytucyjnym uzależnienie od opioidów [239].	392
Tabela 211. Liczba i odsetek uczestników kontynuujących leczenie (retencja) w grupie badanej leczonej buprenorfiną w umiarkowanej dawce (7-15 mg/dobę) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w umiarkowanej dawce (40-85 mg/dobę) w leczeniu substytucyjnym uzależnienie od opioidów [240].	393
Tabela 212. Liczba i odsetek uczestników kontynuujących leczenie (retencja) w grupie badanej leczonej buprenorfiną w wysokiej dawce (\geq 16 mg/dobę) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w wysokiej dawce (>85 mg/dobę) w leczeniu substytucyjnym uzależnienie od opioidów [240].	394
Tabela 213. Liczba uczestników stosujących opioidy, potwierdzone pozytywnymi wynikami testów toksykologicznych moczu na obecność morfiny, w grupie badanej leczonej buprenorfiną w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników w leczeniu substytucyjnym uzależnienie od opioidów [240].	394
Tabela 214. Liczba uczestników stosujących opioidy, potwierdzone pozytywnymi wynikami testów toksykologicznych moczu na obecność morfiny, w grupie badanej leczonej buprenorfiną w niskiej dawce (2-6 mg/dobę) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w niskiej dawce (20-35 mg/dobę) w leczeniu substytucyjnym uzależnienie od opioidów [240].	395
Tabela 215. Liczba uczestników stosujących opioidy, potwierdzone pozytywnymi wynikami testów toksykologicznych moczu na obecność morfiny, w grupie badanej leczonej buprenorfiną w niskiej dawce (2-6 mg/dobę) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w umiarkowanej dawce (50-80 mg/dobę) w leczeniu substytucyjnym uzależnienie od opioidów [239].	395

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 216. Liczba uczestników stosujących opioidy, potwierdzone pozytywnymi wynikami testów toksykologicznych moczu na obecność morfiny, w grupie badanej leczonej buprenorfiną w umiarkowanej dawce (7-15 mg/dobę) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w niskiej dawce (20-35 mg/dobę) w leczeniu substytucyjnym uzależnienie od opioidów [239].	396
Tabela 217. Liczba uczestników stosujących opioidy, potwierdzone pozytywnymi wynikami testów toksykologicznych moczu na obecność morfiny, w grupie badanej leczonej buprenorfiną w umiarkowanej dawce (7-15 mg/dobę) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w umiarkowanej dawce (40-85 mg/dobę) w leczeniu substytucyjnym uzależnienie od opioidów [240].	396
Tabela 218. Liczba uczestników stosujących heroinę, potwierdzone przez uczestników, w grupie badanej leczonej buprenorfiną w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników w leczeniu substytucyjnym uzależnienie od opioidów [240].	397
Tabela 219. Liczba uczestników stosujących heroinę, potwierdzone przez uczestników, w grupie badanej leczonej buprenorfiną w niskiej dawce (2-6 mg/dobę) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w niskiej dawce (20-35 mg/dobę) w leczeniu substytucyjnym uzależnienie od opioidów [240].	397
Tabela 220. Liczba uczestników stosujących heroinę, potwierdzone przez uczestników, w grupie badanej leczonej buprenorfiną w niskiej dawce (2-6 mg/dobę) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w umiarkowanej dawce (50-80 mg/dobę) w leczeniu substytucyjnym uzależnienie od opioidów [239].	398
Tabela 221. Liczba uczestników stosujących heroinę, potwierdzone przez uczestników, w grupie badanej leczonej buprenorfiną w umiarkowanej dawce (7-15 mg/dobę) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w umiarkowanej dawce (40-85 mg/dobę) w leczeniu substytucyjnym uzależnienie od opioidów [240].	398
Tabela 222. Liczba i odsetek uczestników stosujących heroinę, potwierdzone przez uczestników, w grupie badanej leczonej buprenorfiną w wysokiej dawce (≥16 mg/dobę) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w wysokiej dawce (>85 mg/dobę) w leczeniu substytucyjnym uzależnienie od opioidów [240].	399
Tabela 223. Liczba uczestników stosujących kokainę, potwierdzone pozytywnymi wynikami testów toksykologicznych moczu, w grupie badanej leczonej buprenorfiną w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników w leczeniu substytucyjnym uzależnienie od opioidów [240].	399
Tabela 224. Liczba uczestników stosujących kokainę, potwierdzone pozytywnymi wynikami testów toksykologicznych moczu, w grupie badanej leczonej buprenorfiną w niskiej dawce (2-6 mg/dobę) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w niskiej dawce (<40 mg/dobę) w leczeniu substytucyjnym uzależnienie od opioidów [240].	400
Tabela 225. Liczba uczestników stosujących kokainę, potwierdzone pozytywnymi wynikami testów toksykologicznych moczu, w grupie badanej leczonej buprenorfiną w niskiej dawce (2-6 mg/dobę) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w umiarkowanej dawce (50-80 mg/dobę) w leczeniu substytucyjnym uzależnienie od opioidów [239].	400
Tabela 226. Liczba uczestników stosujących kokainę, potwierdzone pozytywnymi wynikami testów toksykologicznych moczu, w grupie badanej leczonej buprenorfiną w umiarkowanej dawce (7-15 mg/dobę) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w niskiej dawce (20-35 mg/dobę) w leczeniu substytucyjnym uzależnienie od opioidów [239].	400
Tabela 227. Liczba uczestników stosujących kokainę, potwierdzone pozytywnymi wynikami testów toksykologicznych moczu, w grupie badanej leczonej buprenorfiną w umiarkowanej dawce (7-15 mg/dobę) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w umiarkowanej dawce (40-85 mg/dobę) w leczeniu substytucyjnym uzależnienie od opioidów [240].	401
Tabela 228. Liczba uczestników stosujących benzodiazepiny, potwierdzone pozytywnymi wynikami testów toksykologicznych moczu, w grupie badanej leczonej buprenorfiną w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników w leczeniu substytucyjnym uzależnienie od opioidów [240].	401
Tabela 229. Liczba uczestników zgłaszających udział w działalności przestępczej w grupie badanej leczonej buprenorfiną w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników w leczeniu substytucyjnym uzależnienie od opioidów [240].	402
Tabela 230. Liczba dni, w czasie których uczestnicy badania nie stosowali heroiny oraz ocena jakości życia w grupie badanej leczonej buprenorfiną w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników w leczeniu substytucyjnym uzależnienie od opioidów [242].	403
Tabela 231. Liczba i odsetek uczestników kontynuujących leczenie (retencja) w grupie badanej leczonej buprenorfiną w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników w leczeniu substytucyjnym uzależnienie od opioidów [244], [246], [247].	406
Tabela 232. Liczba i odsetek uczestników kontynuujących leczenie (retencja), których wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność opiatów były negatywne w grupie badanej leczonej buprenorfiną w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników w leczeniu substytucyjnym uzależnienie od opioidów [246], [247].	407
Tabela 233. Liczba i odsetek uczestników kontynuujących leczenie (retencja) w grupie badanej leczonej buprenorfiną w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników w leczeniu substytucyjnym uzależnienie od opioidów [249], [250], [251].	408
Tabela 234. Odsetek negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność opiatów w grupie badanej leczonej buprenorfiną w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników w leczeniu substytucyjnym uzależnienie od opioidów [249], [250], [251].	408
Tabela 235. Odsetek negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność kokainy w grupie badanej leczonej buprenorfiną w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników w leczeniu substytucyjnym uzależnienie od opioidów [250], [251].	409
Tabela 236. Liczba i odsetek uczestników, u których wystąpiły działania niepożądane w grupie badanej leczonej buprenorfiną w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników w leczeniu substytucyjnym uzależnienie od opioidów [251].	410
Tabela 237. Liczba i odsetek zgonów odnotowanych w trakcie badania w grupie badanej leczonej buprenorfiną w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników w leczeniu substytucyjnym uzależnienie od opioidów [255], [256].	410

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 238. Liczba i odsetek uczestników przyjmujących dożylnie buprenorfinę w grupie badanej leczonej buprenorfiną w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników w leczeniu substytucyjnym uzależnienie od opioidów [258].	411
Tabela 239. Liczba i odsetek uczestników kontynuujących leczenie (retencja) w grupie badanej leczonej buprenorfiną w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników w leczeniu substytucyjnym uzależnienie od opioidów [266].	412
Tabela 240. Czas trwania leczenia (retencja) w grupie badanej leczonej buprenorfiną w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników w leczeniu substytucyjnym uzależnienie od opioidów [261], [267], [270], [271].	412
Tabela 241. Liczba i odsetek pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów, kokainy, marihuany i amfetaminy w grupie badanej leczonej buprenorfiną w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników w leczeniu substytucyjnym uzależnienie od opioidów [271].	413
Tabela 242. Liczba i odsetek zgonów odnotowanych w trakcie badań w grupie badanej leczonej buprenorfiną w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników w leczeniu substytucyjnym uzależnienie od opioidów [261], [262], [263], [269]; [259], [260], [264], [268].	414
Tabela 243. Liczba i odsetek uczestników kontynuujących leczenie (retencja) w grupie badanej leczonej buprenorfiną w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej metadon w dawce dostosowanej do potrzeb uczestników w leczeniu substytucyjnym uzależnienie od opioidów [260], [261], [268], [264]-[265], [269].	415
Tabela 244. Działania niepożądane związane z leczeniem, opisywane w badaniach klinicznych nad zastosowaniem produktu łączonego: buprenorfina/nalokson [194].	429
Tabela 245. Działania niepożądane zgłaszane tylko dla buprenorfiny w leczeniu uzależnienia od opiatów [194].	430
Tabela 246. Działania niepożądane związane z leczeniem, raportowane w badaniu klinicznym z zastosowaniem połączenia buprenorfiny z naloksonem w porównaniu do placebo w leczeniu uzależnienia od opiatów [196].	431
Tabela 247. Działania niepożądane zgłaszane tylko dla buprenorfiny w leczeniu uzależnienia od opiatów [196].	432
Tabela 248. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych dotyczących stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie.	521
Tabela 249. Strategia i wynik wyszukiwania w bazach: <i>Medline, Embase, Cochrane</i> , w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie (data ostatniego wyszukania: 16.08.2014).	522
Tabela 250. Strategia i wynik wyszukiwania w innych medycznych bazach danych w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych i opracowań (badań) wtórnych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie (data wyszukania: 16.08.2014).	525
Tabela 251. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie względem wybranych komparatorów (placebo, metadon, buprenorfina).	527
Tabela 252. Strategia i wynik wyszukiwania w bazach: <i>Medline, Embase, Cochrane</i> , w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w porównaniu do placebo, metadonu lub buprenorfiny w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie oraz szerokie wyszukiwanie (bez uwzględnienia komparatora) w celu identyfikacji badań klinicznych dotyczących zastosowania produktu leczniczego Suboxone® możliwych do uwzględnienia w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa i ocenie efektywności praktycznej oraz bezpośrednie porównanie buprenorfiny z metadonem (data wyszukania: 16.08.2014).	529
Tabela 253. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej dotyczących stosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) oraz komparatorów (placebo, metadon, buprenorfina) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie oraz bezpośredniego porównania buprenorfiny z metadonem.	555
Tabela 254. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych, dotyczących zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [3]-[5], [6], [7]-[8], [9]-[14], [15]-[16], [17]-[18] (badania RCT), [87], [88] (badania non-RCT).	563
Tabela 255. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych, dotyczących zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [19]-[30], [31]-[32], [33]-[40], [41]-[49], [50]-[51], [52]-[54], [55]-[57], [58], [59]-[60], [61]-[66], [67]-[68], [69]-[71], [72]-[74], [75]-[76], [77]-[78], [79], [80]-[81], [82]-[83], [84], [85]-[86].	570
Tabela 256. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w porównaniu do placebo lub buprenorfiny w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opiatów [1]-[2a].	590
Tabela 257. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w porównaniu do placebo lub buprenorfiny w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opiatów [1]-[2a].	590

Tabela 258. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [3]-[5].	591
Tabela 259. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [3]-[5].	592
Tabela 260. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [6].	592
Tabela 261. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [6].	593
Tabela 262. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [7]-[8].	593
Tabela 263. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [7]-[8].	594
Tabela 264. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [9]-[14].	594
Tabela 265. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [9]-[14].	595
Tabela 266. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [15]-[16].	596
Tabela 267. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [15]-[16].	596
Tabela 268. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [17]-[18].	597
Tabela 269. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [17]-[18].	597
Tabela 270. Charakterystyka nierandomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w porównaniu do metadonu i braku leczenia w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [87].	598
Tabela 271. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w nierandomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [87].	599
Tabela 272. Charakterystyka nierandomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w porównaniu do metadonu i braku leczenia w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [88].	599
Tabela 273. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w nierandomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [88].	600
Tabela 274. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [19]-[30].	601
Tabela 275. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [19]-[30].	602
Tabela 276. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [31]-[32].	603
Tabela 277. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [31]-[32].	603
Tabela 278. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [33]-[40].	604
Tabela 279. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [33]-[40].	605
Tabela 280. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [41]-[49].	605
Tabela 281. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [41]-[49].	606
Tabela 282. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [50]-[51].	607
Tabela 283. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [50]-[51].	607
Tabela 284. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opiatów [52]-[54].	608
Tabela 285. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [52]-[54].	609
Tabela 286. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [55]-[57].	609
Tabela 287. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [55]-[57].	610

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 317. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w nierandomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania buprenorfiny w połączeniu z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [90].	629
Tabela 318. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w porównaniu do placebo lub metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów – II linia leczenia [91]-[92].	629
Tabela 319. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w porównaniu do placebo lub metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [91]-[92].	629
Tabela 320. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w porównaniu do buprenorfiny w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów – II linia leczenia [93].	630
Tabela 321. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w porównaniu do buprenorfiny w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [93].	630
Tabela 322. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w porównaniu do kombinacji metadonu i lofeksydyny w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opiatów [94].	631
Tabela 323. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [95]-[96].	631
Tabela 324. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [95]-[96].	632
Tabela 325. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w porównaniu do buprenorfiny i placebo w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [97]-[98].	632
Tabela 326. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w porównaniu do buprenorfiny i placebo w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [97]-[98].	633
Tabela 327. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w formie tabletek podjęzykowych lub filmu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [99].	633
Tabela 328. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w formie tabletek podjęzykowych lub filmu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [99].	634
Tabela 329. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opiatów [100].	634
Tabela 330. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opiatów [100].	634
Tabela 331. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [101].	635
Tabela 332. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [101].	635
Tabela 333. Charakterystyka prospektywnego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [102].	636
Tabela 334. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w prospektywnym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [102].	636
Tabela 335. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów – II linia leczenia [103].	637
Tabela 336. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów – II linia leczenia [103].	637
Tabela 337. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [104].	637
Tabela 338. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [104].	638
Tabela 339. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania produktu łączonego buprenorfiny/naloksonu (Suboxone®) w porównaniu do buprenorfiny i metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [105].	639
Tabela 340. Charakterystyka badania obserwacyjnego dotyczącego zastosowania produktu łączonego buprenorfiny/naloksonu (Suboxone®) w porównaniu do buprenorfiny i metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [106].	639
Tabela 341. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu obserwacyjnym dotyczącym zastosowania produktu łączonego buprenorfiny/naloksonu (Suboxone®) w porównaniu do buprenorfiny i metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [106].	640
Tabela 342. Charakterystyka badania obserwacyjnego dotyczącego zastosowania produktu łączonego buprenorfiny/naloksonu (Suboxone®) lub buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [107].	641
Tabela 343. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu obserwacyjnym dotyczącym zastosowania produktu łączonego buprenorfiny/naloksonu (Suboxone®) lub buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [107].	641
Tabela 344. Charakterystyka retrospektywnego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [108].	642
Tabela 345. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w retrospektywnym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [108].	642
Tabela 346. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [109].	643
Tabela 347. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [109].	643

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 348. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [110].	644
Tabela 349. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [110].	644
Tabela 350. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [111].	645
Tabela 351. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [111].	645
Tabela 352. Charakterystyka badania obserwacyjnego dotyczącego zastosowania produktu łączonego buprenorfina/nalokson (Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [112]-[113].	646
Tabela 353. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu obserwacyjnym dotyczącym zastosowania produktu łączonego buprenorfina/nalokson (Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [112]-[113].	646
Tabela 354. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [114].	647
Tabela 355. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [114].	647
Tabela 356. Charakterystyka badania obserwacyjnego dotyczącego zastosowania produktu łączonego buprenorfina/nalokson (Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [115].	648
Tabela 357. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu obserwacyjnym dotyczącym zastosowania produktu łączonego buprenorfina/nalokson (Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [115].	648
Tabela 358. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [116].	648
Tabela 359. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [116].	649
Tabela 360. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [117]-[129].	649
Tabela 361. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [117]-[129].	650
Tabela 362. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania produktu łączonego buprenorfina/nalokson (Suboxone®) w porównaniu do buprenorfiny i metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [130]-[131].	651
Tabela 363. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania produktu łączonego buprenorfina/nalokson (Suboxone®) w porównaniu do buprenorfiny i metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [130]-[131].	651
Tabela 364. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów – II linia leczenia [132].	652
Tabela 365. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów – II linia leczenia [132].	653
Tabela 366. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów – II linia leczenia [133]-[135].	653
Tabela 367. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów – II linia leczenia [133]-[135].	653
Tabela 368. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów – II linia leczenia [136].	654
Tabela 369. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania buprenorfiny w połączeniu z naloksonem (Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów – II linia leczenia [136].	654
Tabela 370. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów – II linia leczenia [137].	655
Tabela 371. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów – II linia leczenia [137].	655
Tabela 372. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów – II linia leczenia [138].	655
Tabela 373. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów – II linia leczenia [138].	656
Tabela 374. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów – II linia leczenia [139].	656
Tabela 375. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów – II linia leczenia [139].	656
Tabela 376. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów – II linia leczenia [140].	657
Tabela 377. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów – II linia leczenia [140].	657
Tabela 378. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [141].	658
Tabela 379. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [141].	658
Tabela 380. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [142].	658

Tabela 381. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [142].	659
Tabela 382. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [143].	660
Tabela 383. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [143].	660
Tabela 384. Charakterystyka badania obserwacyjnego dotyczącego zastosowania produktu łączonego buprenorfina/nalokson (Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [144]-[145].	661
Tabela 385. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [144]-[145].	661
Tabela 386. Charakterystyka retrospektywnego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [146].	662
Tabela 387. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w retrospektywnym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [146].	662
Tabela 388. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [147].	663
Tabela 389. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [147].	663
Tabela 390. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów – II linia leczenia [148].	663
Tabela 391. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów – II linia leczenia [148].	664
Tabela 392. Charakterystyka opisu przypadków dotyczących zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opiatów [149].	664
Tabela 393. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opiatów [149].	664
Tabela 394. Charakterystyka opisu przypadku dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [150].	664
Tabela 395. Charakterystyka opisu przypadku dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opiatów [151].	665
Tabela 396. Charakterystyka opisu przypadków dotyczących zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [152].	665
Tabela 397. Charakterystyka opisu przypadków dotyczących zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [153].	665
Tabela 398. Charakterystyka opisu przypadku dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [154].	666
Tabela 399. Charakterystyka opisu przypadku dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [155].	666
Tabela 400. Charakterystyka opisu przypadku dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [156].	666
Tabela 401. Charakterystyka opisu przypadku dotyczącego przypadkowego zatrucia produktem łączonym buprenorfina/nalokson (Suboxone®) u 13-miesięcznego chłopca [157].	667
Tabela 402. Charakterystyka opisu przypadku dotyczącego wpływu stosowania produktu łączonego buprenorfina/nalokson (Suboxone®) na rozwój próchnicy u kobiety uzależnionej od opioidów [158].	667
Tabela 403. Charakterystyka opisów przypadków dotyczących nagłego przerwania terapii produktem łączonym buprenorfina/nalokson (Suboxone®) u osób uzależnionych od opioidów [159].	667
Tabela 404. Charakterystyka opisu przypadku dotyczącego zastosowania produktu łączonego buprenorfina/nalokson (Suboxone®) po przedawkowaniu heroiny [160].	668
Tabela 405. Charakterystyka opisu przypadku dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [161].	668
Tabela 406. Charakterystyka opisu przypadku dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [162].	669
Tabela 407. Charakterystyka kontynuacji randomizowanego badania dotyczącego zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [243].	683
Tabela 408. Charakterystyka nierandomizowanego badania dotyczącego zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [244]-[245].	687
Tabela 409. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu dotyczącym zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [244]-[245].	687
Tabela 410. Charakterystyka nierandomizowanego badania dotyczącego zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [246].	688
Tabela 411. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu dotyczącym zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [246].	688
Tabela 412. Charakterystyka nierandomizowanego badania dotyczącego zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [247]-[248].	689
Tabela 413. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu dotyczącym zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [247]-[248].	689
Tabela 414. Charakterystyka obserwacyjnego badania dotyczącego zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [249].	690

Tabela 415. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu dotyczącym zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [249].	690
Tabela 416. Charakterystyka obserwacyjnego badania dotyczącego zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [250].	691
Tabela 417. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu dotyczącym zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [250].	691
Tabela 418. Charakterystyka obserwacyjnego badania dotyczącego zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [251].	692
Tabela 419. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu dotyczącym zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [251].	692
Tabela 420. Charakterystyka obserwacyjnego badania dotyczącego zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [252]-[257].	693
Tabela 421. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu dotyczącym zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [252]-[257].	693
Tabela 422. Charakterystyka obserwacyjnego badania dotyczącego zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [258].	694
Tabela 423. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu dotyczącym zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [258].	694
Tabela 424. Charakterystyka obserwacyjnego badania dotyczącego zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [259].	694
Tabela 425. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu dotyczącym zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [259].	695
Tabela 426. Charakterystyka obserwacyjnego badania dotyczącego zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [260].	695
Tabela 427. Charakterystyka obserwacyjnego badania dotyczącego zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [267].	695
Tabela 428. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu dotyczącym zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [267].	696
Tabela 429. Charakterystyka obserwacyjnego badania dotyczącego zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [262].	696
Tabela 430. Charakterystyka obserwacyjnego badania dotyczącego zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [263].	697
Tabela 431. Charakterystyka obserwacyjnego badania dotyczącego zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [264]-[266].	697
Tabela 432. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu dotyczącym zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [264]-[266].	697
Tabela 433. Charakterystyka obserwacyjnego badania dotyczącego zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [261].	698
Tabela 434. Charakterystyka obserwacyjnego badania dotyczącego zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [268].	698
Tabela 435. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu dotyczącym zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [268].	699
Tabela 436. Charakterystyka obserwacyjnego badania dotyczącego zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [269].	699
Tabela 437. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu dotyczącym zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [269].	699
Tabela 438. Charakterystyka badania obserwacyjnego dotyczącego zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [270].	700
Tabela 439. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu dotyczącym zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [270].	700
Tabela 440. Charakterystyka retrospektywnego badania klinicznego dotyczącego zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [271].	700
Tabela 441. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w retrospektywnym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [271].	701
Tabela 442. Charakterystyka badań nieopublikowanych [163]-[193].	702
Tabela 443. Charakterystyka badań o niższej wiarygodności [94]-[160].	711
Tabela 444. Charakterystyka opracowań (badań) wtórnych [209]-[236].	755
Tabela 445. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań: [1]-[2a], [3]-[5], [6], [7]-[8].	771
Tabela 446. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań: [9]-[14], [15]-[16], [17]-[18].	771
Tabela 447. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań: [19]-[30], [31]-[32], [33]-[40].	771
Tabela 448. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań: [41]-[49], [50]-[51], [52]-[54], [55]-[57].	772
Tabela 449. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań: [58], [59]-[60], [61]-[66], [67]-[68].	772
Tabela 450. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań: [69]-[71], [72]-[74], [75]-[76], [77]-[78].	772
Tabela 451. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań: [79], [80]-[81], [82]-[83], [84].	773
Tabela 452. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań: [85]-[86], [91]-[92], [93].	773
Tabela 453. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań: [94], [95]-[96], [97]-[98], [99].	773
Tabela 454. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE (przeprowadzony jedynie dla badań z grupą kontrolną) [87], [88], [89], [102], [108].	776

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 455. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE (przeprowadzony jedynie dla badań z grupą kontrolną) [100], [101], [103], [104], [107].	777
Tabela 456. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE (przeprowadzony jedynie dla badań z grupą kontrolną) – badania [105], [106], [244]-[245], [246], [247]-[248].	778
Tabela 457. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE (przeprowadzony jedynie dla badań z grupą kontrolną) – badania [249], [250], [251], [252]-[257], [258].	780
Tabela 458. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE (przeprowadzony jedynie dla badań z grupą kontrolną) – badania [259], [260], [262], [263], [267].	781
Tabela 459. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE (przeprowadzony jedynie dla badań z grupą kontrolną) – badania [261], [264]-[266], [268], [269], [270], [271].	782
Tabela 460. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w porównaniu do placebo lub buprenorfiny w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opiatów [1]-[2], [2a].	784
Tabela 461. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [3]-[5].	785
Tabela 462. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [6].	785
Tabela 463. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [7]-[8].	786
Tabela 464. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [9]-[14].	786
Tabela 465. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [15]-[16].	787
Tabela 466. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [17]-[18].	787
Tabela 467. Ocena jakości danych z nierandomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [87].	788
Tabela 468. Ocena jakości danych z nierandomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [88].	788
Tabela 469. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [19]-[30].	789
Tabela 470. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [31]-[32].	790
Tabela 471. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [33]-[40].	791
Tabela 472. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [41]-[49].	792
Tabela 473. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [50]-[51].	792
Tabela 474. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [52]-[54].	793
Tabela 475. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [55]-[57].	793
Tabela 476. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [58].	794
Tabela 477. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [59]-[60].	795
Tabela 478. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [61]-[66].	795
Tabela 479. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [67]-[68].	796
Tabela 480. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [69]-[71].	797
Tabela 481. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [72]-[74].	797
Tabela 482. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opiatów [75]-[76].	797
Tabela 483. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [77]-[78].	798
Tabela 484. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [79].	798
Tabela 485. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [80]-[81].	799
Tabela 486. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [82]-[83].	800
Tabela 487. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [84].	800
Tabela 488. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opiatów [85]-[86].	801

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 489. Ocena jakości danych z nierandomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [89].....	802
Tabela 490. Ocena jakości danych z nierandomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [90].....	803
Tabela 491. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w porównaniu do metadonu i placebo w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [91]-[92].	804
Tabela 492. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w porównaniu do buprenorfiny w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [93].....	805
Tabela 493. Charakterystyka skal/ kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej.	811
Tabela 494. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii*.	813
Tabela 495. Opis arkusza skali <i>Jadad</i>	813
Tabela 496. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE (przeprowadzony jedynie dla badań z grupą kontrolną).	813
Tabela 497. Opis skali GRADE.	814
Tabela 498. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)*.	814
Tabela 499. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach*.	814
Tabela 500. Formularz ekstrakcji danych z badań.	815

Spis schematów

Schemat 1. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie.	539
Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w porównaniu do placebo w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie – porównanie bezpośrednie.	541
Schemat 3. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w porównaniu do buprenorfiny w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie – porównanie bezpośrednie.	543
Schemat 4. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie – porównanie bezpośrednie.	545
Schemat 5. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie – szerokie wyszukiwanie.	548
Schemat 6. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) buprenorfiny z metadonem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie – porównanie bezpośrednie.	551

Spis wkresów

Wykres 1. Meta-analiza wyników podwójnie zamaskowanych badań RCT porównujących bezpośrednio buprenorfinę z metadonem w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów – retencja uczestników w badaniach.	807
Wykres 2. Meta-analiza wyników otwartych badań RCT porównujących bezpośrednio buprenorfinę z metadonem w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów – retencja uczestników w badaniach.	807
Wykres 3. Meta-analiza wyników badań RCT (ogółem) porównujących bezpośrednio buprenorfinę z metadonem w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów – retencja uczestników w badaniach.	808
Wykres 4. Meta-analiza wyników badań non-RCT porównujących bezpośrednio buprenorfinę z metadonem w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów – retencja uczestników w badaniach.	808
Wykres 5. Meta-analiza wyników badań non-RCT porównujących bezpośrednio buprenorfinę z metadonem w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów – odsetek uczestników kontynuujących leczenie (retencja), których wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów były negatywne.	809
Wykres 6. Meta-analiza wyników prospektywnych badań obserwacyjnych porównujących bezpośrednio buprenorfinę z metadonem w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów – retencja uczestników w badaniach.	809
Wykres 7. Meta-analiza wyników retrospektywnych badań obserwacyjnych porównujących bezpośrednio buprenorfinę z metadonem w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów – retencja uczestników w badaniach (czas trwania leczenia).	810
Wykres 8. Meta-analiza wyników retrospektywnych badań obserwacyjnych porównujących bezpośrednio buprenorfinę z metadonem w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów – odsetek zgonów odnotowanych w trakcie badań.	810

14. Aneks

14.1. Przegląd medycznych baz danych

Przeprowadzono przeszukania medycznych baz danych odnośnie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie, w porównaniu do wybranych komparatorów (technologii opcjonalnych: placebo, metadonu, buprenorfiny). Przeszukano również bazy danych w celu identyfikacji badań klinicznych porównujących buprenorfinę z metadonem w analizowanym wskazaniu, ponieważ połączenie buprenorfiny z naloksonem w produkcie Suboxone® ma jedynie na celu zniechęcenie do niewłaściwego stosowania (dożylnego) i nadużywania buprenorfiny, a sam nalokson podawany podjęzykowo wykazuje niewielki lub zerowy efekt farmakologiczny [194]. Zatem, jest uzasadnione uwzględnienie również badań z zastosowaniem samej buprenorfiny.

Przeszukanie baz danych przeprowadzono z możliwie dużą czułością, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [432] i *Cochrane Collaboration* [433] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku [434]. W procesie przeszukiwania wybranych medycznych baz danych użyto słów kluczowych pogrupowanych w zależności od obszaru znaczeniowego. W strategii wyszukiwania wykorzystano synonimy zawarte w MeSH (ang. *Medical Subject Reading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*). W trakcie wyszukiwania wykorzystano połączenia słów kluczowych utworzone przy użyciu operatorów logicznych AND oraz OR (operatory logiki *Boole'a*) oraz uwzględniono filtry. Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle 2 osoby (S.Ł., N.W.; aktualizacja P.M., M.D.), a ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – P.K.). Stopień zgodności między analitykami wynosił około 98%. Wyszukiwanie ograniczono czasowo i zostało ono przeprowadzone w dniach 18 kwietnia – 16 sierpnia 2014 roku (data ostatniego wyszukania: 16.08.2014), aktualizacja 04.05.2015 rok. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

W pierwszej kolejności poszukiwano istniejących już, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raportów HTA) oraz przeglądów systematycznych, meta-analiz lub analiz zbiorczych w bazach: *Medline*, *Embase*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz w *Cochrane Library*. Następnie poszukiwano badań pierwotnych w bazach: *Medline*, *Embase* oraz w *Cochrane Library*. Doniesień

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



naukowych (badań pierwotnych i opracowań (badań) wtórnych) szukano także w innych, niż *Medline*, *Embase* i *Cochrane Library*, naukowych bazach danych. Dodatkowo, pierwotnych badań klinicznych oraz opracowań (badań) wtórnych poszukiwano również w referencjach odnalezionych opracowań.

14.1.1. Strategia wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych

Przeszukano podstawowe naukowe bazy danych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase*, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *Database of Abstracts of Reviews of Effects* oraz *Technology Assessment*) w celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych dotyczących stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie. W tabeli poniżej przedstawiono słowa kluczowe wykorzystane przy przeszukaniu głównych medycznych baz danych: *Medline*, *Embase*, *Cochrane Library*, w celu zidentyfikowania opracowań (badań) wtórnych (przebiegów systematycznych, meta-analiz, raportów HTA czy analiz zbiorczych).

Tabela 257. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych dotyczących stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie.

Obszar znaczeniowy	Słowa kluczowe
Problem zdrowotny (populacja)	<i>Nie zastosowano ograniczeń dla słów kluczowych dotyczących problemu zdrowotnego (populacji) – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie dużej czułości.</i>
AND	
Rodzaj technologii wnioskowanej (produkt leczniczy Suboxone®; produkt łączony: buprenorfina/nalokson)	<i>(Suboxone) OR (buprenorphine-naloxone combination) OR (buprenorphine hydrochloride plus naloxone hydrochloride) OR (buprenorphine hydrochloride plus naloxone hydrochloride dihydrate) OR (naloxone hydrochloride dihydrate plus buprenorphine hydrochloride) OR (naloxone hydrochloride plus buprenorphine hydrochloride) OR (naloxone plus buprenorphine) OR (suboxone) OR (buprenorphine/naloxone) OR (buprenorphine and naloxone) OR (buprenorphine-naloxone) OR (buprenorphine plus naloxone) OR (buprenorphine + naloxone) OR (naloxone + buprenorphine) OR (buprenorphine hydrochloride + naloxone hydrochloride) OR (buprenorphine hydrochloride + naloxone hydrochloride dehydrate) OR (naloxone hydrochloride dihydrate + buprenorphine hydrochloride) OR (naloxone hydrochloride + buprenorphine hydrochloride) OR (BNX)</i>
AND	
Komparator (technologia opcjonalna)	<i>Nie zastosowano ograniczeń dla słów kluczowych dotyczących komparatora (technologii opcjonalnej) – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie dużej czułości.</i>
AND	
Punkty końcowe	<i>Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie wszystkich działaniach niepożądanych (ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy). Podobnie nie zawężano wyszukiwania do efektywności eksperymentalnej oraz efektywności klinicznej.</i>
AND	
Metody badania	<i>Baza PubMed – badania wtórne: Humans, Systematic Reviews, Meta-Analysis, Review Baza Embase – badania wtórne: Humans, Meta-Analysis, Systematic review Baza Cochrane – nie stosowano limitów.</i>
AND	
Język	<i>English, German, French, Polish</i>

Strategia i wyniki wyszukiwania zostały zaprezentowane poniżej.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 258. Strategia i wynik wyszukiwania w bazach: Medline, Embase, Cochrane, w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie (data ostatniego wyszukania: 16.08.2014).

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ^{3#}
	Technologia wnioskowana (Suboxone® - produkt łączony: buprenorfina/nalokson)			
#1	Suboxone ^{1,3} 'suboxone'/exp OR suboxone ²	151	777	23
#2	buprenorphine-naloxone combination ^{1,3} 'buprenorphine naloxone' AND combination ²	182	172	58
#3	buprenorphine-naloxone ^{1,3} 'buprenorphine naloxone' ²	311	421	125
#4	buprenorphine/naloxone ¹ 'buprenorphine'/exp OR buprenorphine AND ('naloxone'/exp OR naloxone) ² buprenorphine/naloxone ³	213	2 537	210
#5	buprenorphine and naloxone ^{1,3} 'buprenorphine'/exp OR buprenorphine AND ('naloxone'/exp OR naloxone) ²	883	2 537	210
#6	buprenorphine plus naloxone OR naloxone plus buprenorphine ^{1,3} 'buprenorphine'/exp OR buprenorphine AND plus AND ('naloxone'/exp OR naloxone) OR 'naloxone'/exp OR naloxone AND plus AND ('buprenorphine'/exp OR buprenorphine) ²	27	868	46
#7	buprenorphine + naloxone OR naloxone + buprenorphine ¹ 'buprenorphine'/exp OR buprenorphine AND + AND ('naloxone'/exp OR naloxone) OR 'naloxone'/exp OR naloxone AND + AND ('buprenorphine'/exp OR buprenorphine) ² buprenorphine naloxone OR naloxone buprenorphine ³	883	0	210
#8	buprenorphine hydrochloride plus naloxone hydrochloride OR naloxone hydrochloride plus buprenorphine hydrochloride ^{1,3} 'buprenorphine'/exp OR buprenorphine AND plus AND ('naloxone'/exp OR naloxone) AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride) OR 'naloxone'/exp OR naloxone AND plus AND ('buprenorphine'/exp OR buprenorphine) AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride) ²	27	9	8
#9	buprenorphine hydrochloride + naloxone hydrochloride OR naloxone hydrochloride + buprenorphine hydrochloride ¹ 'buprenorphine'/exp OR buprenorphine AND + AND ('naloxone'/exp OR naloxone) AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride) OR 'naloxone'/exp OR naloxone AND + AND ('buprenorphine'/exp OR buprenorphine) AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride) ² buprenorphine hydrochloride naloxone hydrochloride OR naloxone hydrochloride buprenorphine hydrochloride ³	883	0	10
#10	buprenorphine hydrochloride plus naloxone hydrochloride dihydrate OR naloxone hydrochloride dihydrate plus buprenorphine hydrochloride ^{1,3} 'buprenorphine'/exp OR buprenorphine AND plus AND ('naloxone'/exp OR naloxone) AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride) AND dihydrate OR 'naloxone'/exp OR naloxone AND dihydrate AND plus AND ('buprenorphine'/exp OR buprenorphine) AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride) ²	1	2	1
#11	buprenorphine hydrochloride + naloxone hydrochloride dehydrate OR naloxone hydrochloride dihydrate + buprenorphine hydrochloride ¹ 'buprenorphine'/exp OR buprenorphine AND + AND ('naloxone'/exp OR naloxone) AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride) AND dehydrate OR 'naloxone'/exp OR naloxone AND dihydrate AND + AND ('buprenorphine'/exp OR buprenorphine) AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride) ² buprenorphine hydrochloride naloxone hydrochloride dehydrate OR naloxone hydrochloride dihydrate buprenorphine hydrochloride ³	3	0	1
#12	BNX ^{1,2,3}	95	111	0
#13	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	981	2 643	211
#14	#13*	146	59	34
#15	#14^	141	57	-

* zastosowane filtry: baza PubMed = Humans, Meta-Analysis, Systematic Reviews, Review; baza Embase = Humans, Meta-Analysis, Systematic Review, tylko Embase; baza Cochrane = nie stosowano ograniczeń; ^ publikacje w językach English, German, French, Polish; # Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Database of Abstracts of Reviews of Effects oraz Technology Assessment; Word variations have been searched.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Aktualizacja maj 2015 rok:

Tabela 259. Strategia i wynik wyszukiwania w bazach: *Medline, Embase, Cochrane*, w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie (data ostatniego wyszukania: 04.05.2015).

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³
Technologia wnioskowana (Suboxone® - produkt łączony: buprenorfina/nalokson)				
#1	<i>Suboxone</i> ^{1,3} 'suboxone'/exp OR suboxone ²	166	913	24
#2	<i>buprenorphine-naloxone combination</i> ^{1,3} 'buprenorphine naloxone' AND combination ²	198	195	49
#3	<i>buprenorphine-naloxone</i> ^{1,3} 'buprenorphine naloxone' ²	367	514	143
#4	<i>buprenorphine/naloxone</i> ¹ 'buprenorphine'/exp OR buprenorphine AND ('naloxone'/exp OR naloxone) ² <i>Buprenorphine naloxone</i> ³	245	2 728	239
#5	<i>buprenorphine and naloxone</i> ^{1,3} 'buprenorphine'/exp OR buprenorphine AND ('naloxone'/exp OR naloxone) ²	957	2 728	239
#6	<i>buprenorphine plus naloxone OR naloxone plus buprenorphine</i> ^{1,3} 'buprenorphine'/exp OR buprenorphine AND plus AND ('naloxone'/exp OR naloxone) OR 'naloxone'/exp OR naloxone AND plus AND ('buprenorphine'/exp OR buprenorphine) ²	30	1 008	62
#7	<i>buprenorphine + naloxone OR naloxone + buprenorphine</i> ¹ 'buprenorphine'/exp OR buprenorphine AND + AND ('naloxone'/exp OR naloxone) OR 'naloxone'/exp OR naloxone AND + AND ('buprenorphine'/exp OR buprenorphine) ² <i>buprenorphine naloxone OR naloxone buprenorphine</i> ³	957	0	239
#8	<i>buprenorphine hydrochloride plus naloxone hydrochloride OR naloxone hydrochloride plus buprenorphine hydrochloride</i> ^{1,3} 'buprenorphine'/exp OR buprenorphine AND plus AND ('naloxone'/exp OR naloxone) AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride) OR 'naloxone'/exp OR naloxone AND plus AND ('buprenorphine'/exp OR buprenorphine) AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride) ²	30	12	13
#9	<i>buprenorphine hydrochloride + naloxone hydrochloride OR naloxone hydrochloride + buprenorphine hydrochloride</i> ¹ 'buprenorphine'/exp OR buprenorphine AND + AND ('naloxone'/exp OR naloxone) AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride) OR 'naloxone'/exp OR naloxone AND + AND ('buprenorphine'/exp OR buprenorphine) AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride) ² <i>buprenorphine hydrochloride naloxone hydrochloride OR naloxone hydrochloride buprenorphine hydrochloride</i> ³	957	0	16
#10	<i>buprenorphine hydrochloride plus naloxone hydrochloride dihydrate OR naloxone hydrochloride dihydrate plus buprenorphine hydrochloride</i> ^{1,3} 'buprenorphine'/exp OR buprenorphine AND plus AND ('naloxone'/exp OR naloxone) AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride) AND dihydrate OR 'naloxone'/exp OR naloxone AND dihydrate AND plus AND ('buprenorphine'/exp OR buprenorphine) AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride) ²	1	3	2
#11	<i>buprenorphine hydrochloride + naloxone hydrochloride dehydrate OR naloxone hydrochloride dihydrate + buprenorphine hydrochloride</i> ¹ 'buprenorphine'/exp OR buprenorphine AND + AND ('naloxone'/exp OR naloxone) AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride) AND dehydrate OR 'naloxone'/exp OR naloxone AND dihydrate AND + AND ('buprenorphine'/exp OR buprenorphine) AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride) ² <i>buprenorphine hydrochloride naloxone hydrochloride dehydrate OR naloxone hydrochloride dihydrate buprenorphine hydrochloride</i> ³	3	0	2
#12	<i>BNX</i> ^{1,2,3}	96	116	2
#13	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12^{1,2} #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11³	1 055	2 838	240

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³
#14	#13*	150	62	36
#15	#14^	144	60	-

* zastosowane filtry dla opracowań (badań) wtórnych: baza PubMed = Humans, Meta-Analysis, Systematic Reviews, Review; baza Embase = Humans, Meta-Analysis, Systematic Review, tylko Embase; baza Cochrane = Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Database of Abstracts of Reviews of Effects oraz Technology Assessment; Word variations have been searched: ^publikacje w językach: English, German, French, Polish.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Podsumowanie: W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne dotyczące efektów klinicznych (skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa) stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie, które włączono do niniejszej analizy. Odnaleziono również opracowania (badania) wtórne dotyczące bezpośredniego porównania efektów klinicznych (skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa) buprenorfiny i metadonu.

14.1.2. Strategia wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych i badań pierwotnych w dodatkowych bazach

Przeprowadzono przeszukania w pozostałych bazach naukowych (oprócz baz *Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane Library*) w celu odnalezienia badań pierwotnych oraz opracowań (badań) wtórnych, dotyczących stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie. Przeszukiwanie zawężano do nazwy chemicznej (*buprenorphine-naloxone/ buprenorfina i nalokson*) oraz/lub nazwy handlowej produktu leczniczego (Suboxone®).

Tabela 260. Strategia i wynik wyszukiwania w innych medycznych bazach danych w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych i opracowań (badań) wtórnych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie (data wyszukania: 16.08.2014).

Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
Opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne			
<i>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMIT)</i>	#1	<i>Suboxone OR buprenorfina i nalokson</i>	0
<i>Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)</i>	#1	<i>Suboxone OR buprenorphine-naloxone</i>	58
<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</i>	#1	<i>Suboxone OR buprenorphine-naloxone</i>	12
<i>Centre for Reviews and Dissemination (CRD)</i>	#1	<i>Suboxone OR buprenorphine-naloxone</i>	15
<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)</i>	#1	<i>Suboxone OR buprenorphine-naloxone</i>	0
<i>National Institute for Health Excellence (NICE)</i>	#1	<i>Suboxone OR buprenorphine-naloxone</i>	0
<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)</i>	#1	<i>Suboxone OR buprenorphine-naloxone</i>	0
<i>National Institute for Health Research HTA (NIHR HTA)</i>	#1	<i>Suboxone OR buprenorphine-naloxone</i>	0
<i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)</i>	#1	<i>Suboxone OR buprenorphine-naloxone</i>	0
Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa (raporty o działaniach niepożądanych)			
<i>European Medicines Agency (EMA)</i>	#1	<i>Suboxone OR buprenorphine-naloxone</i>	265
<i>Food and Drug Administration (FDA)</i>	#1	<i>Suboxone OR buprenorphine-naloxone</i>	130

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
<i>Health Canada</i>	#1	<i>Suboxone OR buprenorphine-naloxone</i>	18
<i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb</i>	#1	<i>Suboxone OR buprenorphine-naloxone</i>	0
<i>The Uppsala Monitoring Centre</i>	#1	<i>Suboxone OR buprenorphine-naloxone</i>	0
<i>Thompson Micromedex®</i>	#1	<i>Suboxone OR buprenorphine-naloxone</i>	1
<i>Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)</i>	#1	<i>Suboxone</i>	0
Rejestr badań klinicznych			
<i>clinicaltrials.gov</i>	#1	<i>Suboxone OR buprenorphine-naloxone</i>	78

Nie stosowano filtrów automatycznych celem zwiększania czułości strategii wyszukiwania.

Aktualizacja maj 2015 rok:

Tabela 261. Strategia i wynik wyszukiwania w innych medycznych bazach danych w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych i opracowań (badań) wtórnych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie (data wyszukania: 04.05.2015).

Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
Opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne			
<i>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMIT)</i>	#1	<i>Suboxone OR buprenorfina i nalokson</i>	0
<i>Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)</i>	#1	<i>Suboxone OR buprenorphine-naloxone</i>	58
<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</i>	#1	<i>Suboxone OR buprenorphine-naloxone</i>	12
<i>Centre for Reviews and Dissemination (CRD)</i>	#1	<i>Suboxone OR buprenorphine-naloxone</i>	15
<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)</i>	#1	<i>Suboxone OR buprenorphine-naloxone</i>	0
<i>National Institute for Health Excellence (NICE)</i>	#1	<i>Suboxone OR buprenorphine-naloxone</i>	0
<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)</i>	#1	<i>Suboxone OR buprenorphine-naloxone</i>	3
<i>National Institute for Health Research HTA (NIHR HTA)</i>	#1	<i>Suboxone OR buprenorphine-naloxone</i>	0
<i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)</i>	#1	<i>Suboxone OR buprenorphine-naloxone</i>	0
Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa (raporty o działaniach niepożądanych)			
<i>European Medicines Agency (EMA)</i>	#1	<i>Suboxone OR buprenorphine-naloxone</i>	301
<i>Food and Drug Administration (FDA)</i>	#1	<i>Suboxone OR buprenorphine-naloxone</i>	130
<i>Health Canada</i>	#1	<i>Suboxone OR buprenorphine-naloxone</i>	59
<i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb</i>	#1	<i>Suboxone OR buprenorphine-naloxone</i>	0
<i>The Uppsala Monitoring Centre</i>	#1	<i>Suboxone OR buprenorphine-naloxone</i>	0
<i>Thompson Micromedex®</i>	#1	<i>Suboxone OR buprenorphine-naloxone</i>	1
<i>Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)</i>	#1	<i>Suboxone</i>	0
Rejestr badań klinicznych			
<i>clinicaltrials.gov</i>	#1	<i>Suboxone OR buprenorphine-naloxone</i>	86

Nie stosowano filtrów automatycznych celem zwiększania czułości strategii wyszukiwania.

Podsumowanie: W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w innych bazach danych zidentyfikowano publikacje, które zostały włączone do analizy klinicznej. Odnalezione publikacje dotyczyły pierwotnych badań klinicznych porównujących zastosowanie produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) względem placebo, buprenorfiny, metadonu oraz zastosowanie produktu leczniczego Suboxone® w różnych schematach terapeutycznych. Ponadto, zidentyfikowano badania o niższej wiarygodności oraz publikacje, które nadają się do włączenia do

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa, a także część odnalezionych poprzednio opracowań (badań) wtórnych i poprzednio niezidentyfikowane opracowania (badania) wtórne. Dodatkowo, odszukano również badania nieopublikowane. Wszystkie zidentyfikowane publikacje, które spełniały kryteria włączenia zostały uwzględnione w ramach niniejszej analizy klinicznej. Odnaleziono również publikacje, w których bezpośrednio porównano buprenorfinę z metadonem.

14.1.3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych – porównanie bezpośrednie

Przeszukano podstawowe naukowe bazy danych (*Medline – dostęp przez PubMed, Embase, Cochrane*) w celu odnalezienia pierwotnych badań klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) względem wybranych komparatorów (placebo, metadon, buprenorfina) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie. Przeprowadzono również szerokie wyszukiwanie (bez uwzględnienia komparatora) w celu identyfikacji badań klinicznych przydatnych w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa oraz w ocenie efektywności praktycznej stosowania produktu łączonego: buprenorfina/nalokson (produkt leczniczy Suboxone®) w analizowanym wskazaniu.

W tabeli poniżej przedstawiono słowa kluczowe wykorzystane przy przeszukaniu głównych medycznych baz danych: *Medline, Embase, Cochrane Library*, w celu zidentyfikowania pierwotnych badań klinicznych.

Tabela 262. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie względem wybranych komparatorów (placebo, metadon, buprenorfina).

Obszar znaczeniowy	Słowa kluczowe
Problem zdrowotny (populacja)	<i>Nie zastosowano ograniczeń do problemu zdrowotnego (populacji) – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie dużej czułości.</i>
AND	
Rodzaj technologii wnioskowanej (produkt leczniczy Suboxone®; produkt łączony: buprenorfina/nalokson)	<i>(Suboxone) OR (buprenorphine-naloxone combination) OR (buprenorphine hydrochloride plus naloxone hydrochloride) OR (buprenorphine hydrochloride plus naloxone hydrochloride dihydrate) OR (naloxone hydrochloride dihydrate plus buprenorphine hydrochloride) OR (naloxone hydrochloride plus buprenorphine hydrochloride) OR (naloxone plus buprenorphine) OR (suboxone) OR (buprenorphine/naloxone) OR (buprenorphine and naloxone) OR (buprenorphine-naloxone) OR (buprenorphine plus naloxone) OR (buprenorphine + naloxone) OR (naloxone + buprenorphine) OR (buprenorphine hydrochloride + naloxone hydrochloride) OR (buprenorphine hydrochloride + naloxone hydrochloride dehydrate) OR (naloxone hydrochloride dehydrate + buprenorphine hydrochloride) OR (naloxone hydrochloride + buprenorphine hydrochloride) OR (BNX)</i>
AND	
Komparator 1/ interwencja opcjonalna	<i>(Placebo OR placebos)</i>

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



(placebo)	
Komparator 2/ technologia opcjonalna (metadon)	<i>(Biodone) OR (Biomet Brand of Methadone Hydrochloride) OR (Dolophine) OR (Roxane Brand of Methadone Hydrochloride) OR (Metadol) OR (Pharmascience Brand of Methadone Hydrochloride) OR (Metasedin) OR (Esteve Brand of Methadone Hydrochloride) OR (Symoron) OR (Yamanouchi Brand of Methadone Hydrochloride) OR (Methadone Hydrochloride) OR (Hydrochloride, Methadone) OR (Methadose) OR (Rosemont Brand of Methadone Hydrochloride) OR (Mallinckrodt Brand of Methadone Hydrochloride) OR (Methex) OR (Generics Brand of Methadone Hydrochloride) OR (Phenadone) OR (Physeptone) OR (Martindale Brand of Methadone Hydrochloride) OR (Phymet) OR (GlaxoSmithKline Brand of Methadone Hydrochloride) OR (Pinadone) OR (Pinewood Brand of Methadone Hydrochloride) OR (Amidone) OR (Methaddict) OR (addiCare Brand of Methadone Hydrochloride) OR (1, 1 diphenyl 1 (2 dimethylaminopropyl) 2 butanone; 4, 4 diphenyl 6 dimethylamino 3 heptanone) OR (6 dimethylamino 4, 4 diphenyl 3 heptanone) OR (adanon) OR (adanon hydrochloride) OR (algidon) OR (algotysin) OR (algotale) OR (althose) OR (althose hydrochloride) OR (amidon) OR (amidona) OR (amidosan) OR (an 148) OR (an148) OR (anadon) OR (biodone extra forte) OR (biodone forte) OR (butalgin) OR (deamin) OR (depidol) OR (diaminon) OR (dianone) OR (dolafin) OR (dolamid) OR (dolesone) OR (dolmed) OR (dolophine hcl) OR (dolophine hydrochloride) OR (dorexol) OR (dorexol) OR (eptadone) OR (fenadon) OR (gobbidona) OR (heptadon) OR (heptanon) OR (hoe 10820) OR (hoe10820) OR (ketalgin) OR (l-polamidon) OR (mecodin) OR (mepecton) OR (mephenon) OR (metadon) OR (methadon) OR (methadone base) OR (methadone hydrobromide) OR (methadone hydrochloride intensol) OR (methaforte mix) OR (miadone) OR (moheptan) OR (pallidone) OR (phenadon) OR (physepton) OR (polamidon) OR (polamivet) OR (polamivit) OR (sinalgin) OR (westadone) OR (win) OR (Methadone Hydrochloride Molteni)</i>
Komparator 3/ technologia opcjonalna (buprenorfina)	<i>(Subutex) OR (Essex Brand of Buprenorphine Hydrochloride) OR (Grünenthal Brand of Buprenorphine) OR (Buprenorphine Grünenthal Brand) OR (Grünenthal Brand of Buprenorphine Hydrochloride) OR (Temgésic) OR (Reckitt Benckiser Brand of Buprenorphine Hydrochloride) OR (Reckitt Brand of Buprenorphine Hydrochloride) OR (Schering-Plough Brand of Buprenorphine Hydrochloride) OR (Schering Plough Brand of Buprenorphine Hydrochloride) OR (Temgesic) OR (Buprex) OR (Reckitt & Colman Brand 2 of Buprenorphine Hydrochloride) OR (Buprenorphine Hydrochloride) OR (Hydrochloride, Buprenorphine) OR (Prefin) OR (Key Brand of Buprenorphine Hydrochloride) OR (6029-M) OR (6029 M) OR (6029M) OR (RX-6029-M) OR (RX 6029 M) OR (RX6029M) OR (Buprenex) OR (Reckitt & Colman Brand 1 of Buprenorphine Hydrochloride) OR (anortin) OR (buprine) OR (butrans) OR (cl 112, 302) OR (cl 112302) OR (cl112, 302) OR (cl112302) OR (finibron) OR (lepetan) OR (nih 8805) OR (nih8805) OR (norphin) OR (pentorel) OR (probuphine) OR (rx 6029m) OR (transtec) OR (um 952) OR (um952)</i>
AND	
Punkty końcowe	<i>Nie stosowano ograniczeń do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie wszystkich działaniach niepożądanych, również tych ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy. Podobnie nie zawężano wyszukiwania do efektywności eksperymentalnej oraz efektywności praktycznej.</i>
AND	
Metody badania	<i>Baza PubMed – badania pierwotne: Humans, Clinical trial, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports Baza Embase – badania pierwotne: Humans, Controlled Clinical Trials, Randomized Controlled Trial Baza Cochrane – nie stosowano limitów.</i>
AND	
Język	<i>English, German, French, Polish</i>

Strategia i wyniki wyszukiwania zostały zaprezentowane poniżej.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Produkt łączony buprenorfina /nalokson vs wybrane komparatory (placebo, metadon, buprenorfina) - porównanie bezpośrednie oraz szerokie wyszukiwanie (bez uwzględnienia komparatora) w celu identyfikacji badań klinicznych do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa i oceny efektywności praktycznej oraz porównanie bezpośrednie buprenorfina vs metadon

Tabela 263. Strategia i wynik wyszukiwania w bazach: *Medline, Embase, Cochrane*, w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w porównaniu do placebo, metadonu lub buprenorfiny w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie oraz szerokie wyszukiwanie (bez uwzględnienia komparatora) w celu identyfikacji badań klinicznych dotyczących zastosowania produktu leczniczego Suboxone® możliwych do uwzględnienia w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa i ocenie efektywności praktycznej oraz bezpośrednie porównanie buprenorfiny z metadonem (data wyszukania: 16.08.2014).

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ^{3#}
	Technologia wnioskowana (Suboxone® - produkt łączony: buprenorfina/nalokson)			
#1	<i>Suboxone</i> ^{1,3} 'suboxone'/exp OR suboxone ²	151	777	23
#2	<i>buprenorphine-naloxone combination</i> ^{1,3} 'buprenorphine naloxone' AND combination ²	182	172	58
#3	<i>buprenorphine-naloxone</i> ^{1,3} 'buprenorphine naloxone' ²	311	421	125
#4	<i>buprenorphine/naloxone</i> ¹ 'buprenorphine'/exp OR buprenorphine AND ('naloxone'/exp OR naloxone) ² <i>Buprenorphine naloxone</i> ³	213	2 537	210
#5	<i>buprenorphine and naloxone</i> ^{1,3} 'buprenorphine'/exp OR buprenorphine AND ('naloxone'/exp OR naloxone) ²	883	2 537	210
#6	<i>buprenorphine plus naloxone OR naloxone plus buprenorphine</i> ^{1,3} 'buprenorphine'/exp OR buprenorphine AND plus AND ('naloxone'/exp OR naloxone) OR 'naloxone'/exp OR naloxone AND plus AND ('buprenorphine'/exp OR buprenorphine) ²	27	868	46
#7	<i>buprenorphine + naloxone OR naloxone + buprenorphine</i> ¹ 'buprenorphine'/exp OR buprenorphine AND + AND ('naloxone'/exp OR naloxone) OR 'naloxone'/exp OR naloxone AND + AND ('buprenorphine'/exp OR buprenorphine) ² <i>buprenorphine naloxone OR naloxone buprenorphine</i> ³	883	0	210
#8	<i>buprenorphine hydrochloride plus naloxone hydrochloride OR naloxone hydrochloride plus buprenorphine hydrochloride</i> ^{1,3} 'buprenorphine'/exp OR buprenorphine AND plus AND ('naloxone'/exp OR naloxone) AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride) OR 'naloxone'/exp OR naloxone AND plus AND ('buprenorphine'/exp OR buprenorphine) AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride) ²	27	9	8
#9	<i>buprenorphine hydrochloride + naloxone hydrochloride OR naloxone hydrochloride + buprenorphine hydrochloride</i> ¹ 'buprenorphine'/exp OR buprenorphine AND + AND ('naloxone'/exp OR naloxone) AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride) OR 'naloxone'/exp OR naloxone AND + AND ('buprenorphine'/exp OR buprenorphine) AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride) ² <i>buprenorphine hydrochloride naloxone hydrochloride OR naloxone hydrochloride buprenorphine hydrochloride</i> ³	883	0	10
#10	<i>buprenorphine hydrochloride plus naloxone hydrochloride dihydrate OR naloxone hydrochloride dihydrate plus buprenorphine hydrochloride</i> ^{1,3} 'buprenorphine'/exp OR buprenorphine AND plus AND ('naloxone'/exp OR naloxone) AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride) AND dihydrate OR 'naloxone'/exp OR naloxone AND dihydrate AND plus AND ('buprenorphine'/exp OR buprenorphine) AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride) ²	1	2	1

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskrytory	PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ^{3#}
#11	<i>buprenorphine hydrochloride + naloxone hydrochloride dehydrate OR naloxone hydrochloride dihydrate + buprenorphine hydrochloride¹</i> 'buprenorphine'/exp OR buprenorphine AND + AND ('naloxone'/exp OR naloxone) AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride) AND dehydrate OR 'naloxone'/exp OR naloxone AND dihydrate AND + AND ('buprenorphine'/exp OR buprenorphine) AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride) ² <i>buprenorphine hydrochloride naloxone hydrochloride dehydrate OR naloxone hydrochloride dihydrate buprenorphine hydrochloride³</i>	3	0	1
#12	<i>BNX^{1,2,3}</i>	95	111	0
#13	<i>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12</i>	981	2 643	34
Komparator 1/ technologia opcjonalna (placebo)				
#14	<i>Placebo OR placebos^{1,3}</i> 'placebo'/exp OR placebo OR 'placebos'/exp OR placebos ²	174 148	334 328	156 607
Razem: buprenorfina/nalokson vs placebo				
#15	<i>#13 AND #14</i>	53	241	60
#16	<i>#15*</i>	36	40	33
#17	<i>#16^</i>	36	40	-
Komparator 2/ technologia opcjonalna (metadon)				
#18	<i>Methadone Hydrochloride Molteni^{1,3}</i> 'methadone'/exp OR methadone AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride) AND molteni ²	1	1	0
#19	<i>Biodone OR Dolophine OR Metadol OR Metasedin OR Symoron OR Methadose OR Methex OR Phenadone OR Physeptone OR Phymet OR Pinadone OR Amidone OR Methaddict^{1,3}</i> 'biodone'/exp OR biodone OR 'dolophine'/exp OR dolophine OR 'metadol'/exp OR metadol OR 'metasedin'/exp OR metasedin OR 'symoron'/exp OR symoron OR 'methadose'/exp OR methadose OR phenadone OR 'physeptone'/exp OR physeptone OR phymet OR pinadone OR 'amidone'/exp OR amidone OR 'methaddict'/exp OR methaddict ²	13 425	435	9
#20	<i>Methadone Hydrochloride OR Hydrochloride, Methadone^{1,3}</i> 'methadone'/exp OR methadone AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride) OR hydrochloride, AND ('methadone'/exp OR methadone) ²	13 380	297	67
#21	<i>Biomet Brand of Methadone Hydrochloride OR Roxane Brand of Methadone Hydrochloride OR Pharmascience Brand of Methadone Hydrochloride OR Esteve Brand of Methadone Hydrochloride OR Yamanouchi Brand of Methadone Hydrochloride OR Rosemont Brand of Methadone Hydrochloride OR Mallinckrodt Brand of Methadone Hydrochloride OR Generics Brand of Methadone Hydrochloride OR Martindale Brand of Methadone Hydrochloride OR GlaxoSmithKline Brand of Methadone Hydrochloride OR Pinewood Brand of Methadone Hydrochloride OR addiCare Brand of Methadone Hydrochloride^{1,3}</i> 'biomet'/exp OR biomet AND brand AND of AND ('methadone'/exp OR methadone) AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride) OR roxane AND brand AND of AND ('methadone'/exp OR methadone) AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride) OR pharmascience AND brand AND of AND ('methadone'/exp OR methadone) AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride) OR esteve AND brand AND of AND ('methadone'/exp OR methadone) AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride) OR yamanouchi AND brand AND of AND ('methadone'/exp OR methadone) AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride) OR rosemont AND brand AND of AND ('methadone'/exp OR methadone) AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride) OR mallinckrodt AND brand AND of AND ('methadone'/exp OR methadone) AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride) OR generics AND brand AND of AND ('methadone'/exp OR methadone) AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride) OR martindale AND brand AND of AND ('methadone'/exp OR methadone) AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride) OR glaxosmithkline AND brand AND of AND ('methadone'/exp OR methadone) AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride) OR pinewood AND brand AND of AND ('methadone'/exp OR methadone) AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride) OR addicare AND brand AND of AND ('methadone'/exp OR methadone) AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride) ²	13 380	0	3
#22	<i>1, 1 diphenyl 1 (2 dimethylaminopropyl) 2 butanone; 4, 4 diphenyl 6 dimethylamino 3 heptanone OR 6 dimethylamino 4, 4 diphenyl 3 heptanone^{1,3}</i> 1, AND 1 AND dimethylaminopropyl AND 2 AND butanone; AND 4, AND 4 AND ('diphenyl'/exp OR diphenyl) AND 6 AND dimethylamino AND 3 AND heptanone OR 6 AND dimethylamino AND 4, AND 4 AND ('diphenyl'/exp OR diphenyl) AND 3 AND heptanone ²	18	8	0
#23	<i>adanon OR adanon hydrochloride^{1,3}</i> 'adanon'/exp OR adanon AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride) ²	41 715	2	1
#24	<i>algidon OR algolsin OR algoxale^{1,3}</i> 'algidon'/exp OR algidon OR 'algolsin'/exp OR algolsin OR 'algoxale'/exp OR algoxale ²	1	9	1
#25	<i>althose OR althose hydrochloride^{1,3}</i>	41 715	0	1

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ^{3#}
	'althose'/exp OR althose AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride) ²			
#26	amidon OR amidona OR amidosan ^{1,3} 'amidon'/exp OR amidon OR 'amidona'/exp OR amidona OR 'amidosan'/exp OR amidosan ²	446	640	13
#27	an 148 OR an148 ^{1,3} an AND 148 OR 'an148'/exp OR an148 ²	0	60 223	4 521
#28	biodone extra forte OR biodone forte ^{1,3} 'biodone'/exp OR biodone AND extra AND forte OR 'biodone'/exp OR biodone AND forte ²	0	4	0
#29	anadon OR butalgin OR deamin OR depridol OR diaminon OR dianone OR dolafin OR dolamid OR dolesone OR dolmed ^{1,3} 'anadon'/exp OR anadon OR 'butalgin'/exp OR butalgin OR 'deamin'/exp OR deamin OR 'depridol'/exp OR depridol OR 'diaminon'/exp OR diaminon OR 'dianone'/exp OR dianone OR 'dolafin'/exp OR dolafin OR 'dolamid'/exp OR dolamid OR 'dolesone'/exp OR dolesone OR 'dolmed'/exp OR dolmed ²	346	487	2
#30	dolophine hcl OR dolophine hydrochloride ^{1,3} 'dolophine'/exp OR dolophine AND hcl OR 'dolophine'/exp OR dolophine AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride) ²	288	8	2
#31	dorex OR dorexol OR eptadone OR fenadon OR gobbidona OR heptadon OR heptanon ^{1,3} 'dorex'/exp OR dorex OR 'dorexol'/exp OR dorexol OR 'eptadone'/exp OR eptadone OR 'fenadon'/exp OR fenadon OR 'gobbidona'/exp OR gobbidona OR 'heptadon'/exp OR heptadon OR 'heptanon'/exp OR heptanon ²	9	47	2
#32	hoe 10820 OR hoe10820 ^{1,3} hoe AND 10820 OR 'hoe10820'/exp OR hoe10820 ²	0	0	0
#33	ketalgin OR l-polamidon OR mecodin OR mepepton OR mephenon ^{1,3} 'ketalgin'/exp OR ketalgin OR 'l polamidon'/exp OR 'l polamidon' OR 'mecodin'/exp OR mecodin OR 'mepepton'/exp OR mepepton OR 'mephenon'/exp OR mephenon ²	4	68	1
#34	metadon OR methadon ^{1,3} 'metadon'/exp OR metadon OR 'methadon'/exp OR methadon ²	240	394	20
#35	methadone base ^{1,3} 'methadone'/exp OR methadone AND ('base'/exp OR base) ²	102	467	419
#36	methadone hydrobromide OR methadone hydrochloride intensol ^{1,3} 'methadone'/exp OR methadone AND ('hydrobromide'/exp OR hydrobromide) OR 'methadone'/exp OR methadone AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride) AND ('intensol'/exp OR intensol) ²	23	0	5
#37	methaforte mix ^{1,3} methaforte AND mix ²	22 312	0	0
#38	miadone OR moheptan OR pallidone OR phenadon OR physepton OR polamidon OR polamivet OR polamivit OR sinalgin OR westadone OR win ^{1,3} 'miadone'/exp OR miadone OR 'moheptan'/exp OR moheptan OR 'pallidone'/exp OR pallidone OR 'phenadon'/exp OR phenadon OR 'physepton'/exp OR physepton OR 'polamidon'/exp OR polamidon OR 'polamivet'/exp OR polamivet OR 'polamivit'/exp OR polamivit OR 'sinalgin'/exp OR sinalgin OR 'westadone'/exp OR westadone OR 'win'/exp OR win ²	6 916	11 026	631
#39	#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38	84 790	73 893	5 582
Razem: buprenorfina/nalokson vs metadon				
#40	#13 AND #39	301	126	37
#41	#40*	69	1	12
#42	#41^	69	1	-
Komparator 3/ technologia opcjonalna (buprenorfina)				
#43	Subutex ^{1,3} 'subutex'/exp OR subutex ²	4 852	530	9
#44	Temgésic OR Temgesic ^{1,3} temgésic OR 'temgesic'/exp OR temgesic ²	4 855	813	22

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ^{3#}
#45	<i>Buprex</i> ^{1,3} 'buprex'/exp OR buprex ²	4 849	20	2
#46	<i>Buprenorphine Hydrochloride OR Hydrochloride, Buprenorphine</i> ^{1,3} 'buprenorphine'/exp OR buprenorphine AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride) OR hydrochloride, AND ('buprenorphine'/exp OR buprenorphine) ²	4 849	148	46
#47	<i>Prefin</i> ^{1,3} 'prefin'/exp OR prefin ²	4 849	3	2
#48	<i>6029-M OR 6029 M OR 6029M</i> ^{1,3} '6029 m' OR 6029 AND m OR 6029m ²	4 849	356	5
#49	<i>RX-6029-M OR RX 6029 M OR RX6029M OR rx 6029m</i> ^{1,3} 'rx 6029 m'/exp OR 'rx 6029 m' OR rx AND 6029 AND m OR 'rx6029m'/exp OR rx6029m OR rx AND 6029m ²	4 849	0	1
#50	<i>Buprenex</i> ^{1,3} 'buprenex'/exp OR buprenex ²	4 850	179	4
#51	<i>Anorfin</i> ^{1,3} 'anorfin'/exp OR anorfin ²	0	2	1
#52	<i>Buprine</i> ^{1,3} 'buprine'/exp OR buprine ²	0	0	1
#53	<i>Butrans</i> ^{1,3} 'butrans'/exp OR butrans ²	7	72	6
#54	<i>cl 112, 302 OR cl 112302 OR cl112, 302 OR cl112302</i> ^{1,3} cl AND 112, AND 302 OR cl AND 112302 OR cl112, AND 302 OR 'cl112302'/exp OR cl112302 ²	14	0	12
#55	<i>Finibron</i> ^{1,3} 'finibron'/exp OR finibron ²	0	1	1
#56	<i>Lepetan</i> ^{1,3} 'lepetan'/exp OR lepetan ²	4	17	1
#57	<i>nih 8805 OR nih8805</i> ^{1,3} nih AND 8805 OR 'nih8805'/exp OR nih8805 ²	22	3	0
#58	<i>Norphin</i> ^{1,3} 'norphin'/exp OR norphin ²	1	3	1
#59	<i>Pentorel</i> ^{1,3} 'pentorel'/exp OR pentorel ²	0	1	1
#60	<i>Probuphine</i> ^{1,3} 'probuphine'/exp OR probuphine ²	3	12	0
#61	<i>Transec</i> ^{1,3} 'transec'/exp OR transec ²	17	144	4
#62	<i>um 952 OR um952</i> ^{1,3} um AND 952 OR 'um952'/exp OR um952 ²	5	22	0
#63	<i>Essex Brand of Buprenorphine Hydrochloride OR Grünenthal Brand of Buprenorphine OR Buprenorphine Grünenthal Brand OR Grünenthal Brand of Buprenorphine Hydrochloride OR Reckitt Benckiser Brand of Buprenorphine Hydrochloride OR Reckitt Brand of Buprenorphine Hydrochloride OR Schering-Plough Brand of Buprenorphine Hydrochloride OR Schering Plough Brand of Buprenorphine Hydrochloride OR Reckitt & Colman Brand 2 of Buprenorphine Hydrochloride OR Key Brand of Buprenorphine Hydrochloride OR Reckitt & Colman Brand 1 of Buprenorphine Hydrochloride</i> ^{1,3} essex AND brand AND of AND ('buprenorphine'/exp OR buprenorphine) AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride) OR grunenthal AND brand AND of AND ('buprenorphine'/exp OR buprenorphine) OR 'buprenorphine'/exp OR buprenorphine AND grunenthal AND brand OR grunenthal AND brand AND of AND ('buprenorphine'/exp OR buprenorphine) AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride) OR reckitt AND benckiser AND brand AND of AND ('buprenorphine'/exp OR buprenorphine) AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride) OR reckitt AND brand AND of AND ('buprenorphine'/exp OR buprenorphine) AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride) OR 'schering plough' AND brand AND of AND ('buprenorphine'/exp OR buprenorphine)	0	0	2

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ^{3#}
	AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride) OR schering AND plough AND brand AND of AND ('buprenorphine'/exp OR buprenorphine) AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride) OR reckitt AND & AND colman AND brand AND 2 AND of AND ('buprenorphine'/exp OR buprenorphine) AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride) OR key AND brand AND of AND ('buprenorphine'/exp OR buprenorphine) AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride) OR reckitt AND & AND colman AND brand AND 1 AND of AND ('buprenorphine'/exp OR buprenorphine) AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride) ²			
#64	#43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63	4 903	2 153	97
Razem: buprenorfina/nalokson vs buprenorfina				
#65	#13 AND #64	891	441	17
#66	#65*	238	18	7
#67	#66^	236	18	-
Razem: buprenorfina/nalokson (szerokie wyszukiwanie)				
#68	#13	981	2 643	211
#69	#68*	242	121	166
#70	#69^	240	119	-
Razem: buprenorfina vs metadon				
#71	#39 AND #64	1 467	197	33
#72	#71*	31	0	1
#73	#72^	31	0	-
#74	#73**	412	8	8
#75	#74^	404	8	-

* zastosowane filtry: baza PubMed = Humans, Clinical trial, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports; baza Embase = Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, tylko Embase; baza Cochrane = nie stosowano ograniczeń; ^ publikacje w językach English, German, French, Polish; # Cochrane Central Register of Controlled Trials; Word variations have been searched. * zastosowane filtry: baza PubMed = Humans, Clinical trial, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, przeszukanie od stycznia 2013 roku; baza Embase = Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, tylko Embase, przeszukanie od stycznia 2013 roku; baza Cochrane = nie stosowano ograniczeń, przeszukanie od 2013 roku. ** zastosowane filtry: baza PubMed = Humans, Clinical trial, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial; baza Embase = Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, tylko Embase; baza Cochrane = nie stosowano ograniczeń.

Aktualizacja maj 2015 rok:

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 264. Strategia i wynik wyszukiwania w bazach: Medline, Embase, Cochrane, w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w porównaniu do placebo, metadonu lub buprenorfiny w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie oraz szerokie wyszukiwanie (bez uwzględnienia komparatora) w celu identyfikacji badań klinicznych dotyczących zastosowania produktu leczniczego Suboxone® możliwych do uwzględnienia w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa i ocenie efektywności praktycznej oraz bezpośrednio porównanie buprenorfiny z metadonem (data wyszukania: 04.05.2015).

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³
Technologia wnioskowana (Suboxone® - produkt łączony: buprenorfina/nalokson)				
#1	<i>Suboxone</i> ^{1,3} 'suboxone'/exp OR suboxone ²	166	913	24
#2	<i>buprenorphine-naloxone combination</i> ^{1,3} 'buprenorphine naloxone' AND combination ²	198	195	49
#3	<i>buprenorphine-naloxone</i> ^{1,3} 'buprenorphine naloxone' ²	367	514	143
#4	<i>buprenorphine/naloxone</i> ¹ 'buprenorphine'/exp OR buprenorphine AND ('naloxone'/exp OR naloxone) ² <i>Buprenorphine naloxone</i> ³	245	2 728	239
#5	<i>buprenorphine and naloxone</i> ^{1,3} 'buprenorphine'/exp OR buprenorphine AND ('naloxone'/exp OR naloxone) ²	957	2 728	239
#6	<i>buprenorphine plus naloxone OR naloxone plus buprenorphine</i> ^{1,3} 'buprenorphine'/exp OR buprenorphine AND plus AND ('naloxone'/exp OR naloxone) OR 'naloxone'/exp OR naloxone AND plus AND ('buprenorphine'/exp OR buprenorphine) ²	30	1 008	62
#7	<i>buprenorphine + naloxone OR naloxone + buprenorphine</i> ¹ 'buprenorphine'/exp OR buprenorphine AND + AND ('naloxone'/exp OR naloxone) OR 'naloxone'/exp OR naloxone AND + AND ('buprenorphine'/exp OR buprenorphine) ² <i>buprenorphine naloxone OR naloxone buprenorphine</i> ³	957	0	239
#8	<i>buprenorphine hydrochloride plus naloxone hydrochloride OR naloxone hydrochloride plus buprenorphine hydrochloride</i> ^{1,3} 'buprenorphine'/exp OR buprenorphine AND plus AND ('naloxone'/exp OR naloxone) AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride) OR 'naloxone'/exp OR naloxone AND plus AND ('buprenorphine'/exp OR buprenorphine) AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride) ²	30	12	13
#9	<i>buprenorphine hydrochloride + naloxone hydrochloride OR naloxone hydrochloride + buprenorphine hydrochloride</i> ¹ 'buprenorphine'/exp OR buprenorphine AND + AND ('naloxone'/exp OR naloxone) AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride) OR 'naloxone'/exp OR naloxone AND + AND ('buprenorphine'/exp OR buprenorphine) AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride) ² <i>buprenorphine hydrochloride naloxone hydrochloride OR naloxone hydrochloride buprenorphine hydrochloride</i> ³	957	0	16
#10	<i>buprenorphine hydrochloride plus naloxone hydrochloride dihydrate OR naloxone hydrochloride dihydrate plus buprenorphine hydrochloride</i> ^{1,3} 'buprenorphine'/exp OR buprenorphine AND plus AND ('naloxone'/exp OR naloxone) AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride) AND dihydrate OR 'naloxone'/exp OR naloxone AND dihydrate AND plus AND ('buprenorphine'/exp OR buprenorphine) AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride) ²	1	3	2
#11	<i>buprenorphine hydrochloride + naloxone hydrochloride dehydrate OR naloxone hydrochloride dihydrate + buprenorphine hydrochloride</i> ¹ 'buprenorphine'/exp OR buprenorphine AND + AND ('naloxone'/exp OR naloxone) AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride) AND dehydrate OR 'naloxone'/exp OR naloxone AND dihydrate AND + AND ('buprenorphine'/exp OR buprenorphine) AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride) ² <i>buprenorphine hydrochloride naloxone hydrochloride dehydrate OR naloxone hydrochloride dihydrate buprenorphine hydrochloride</i> ³	3	0	2
#12	<i>BNX</i> ^{1,2,3}	96	116	2
#13	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	1 055	2 838	240
Komparator 1/ technologia opcjonalna (placebo)				

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³
#14	<i>Placebo OR placebos</i> ^{1,3} 'placebo'/exp OR placebo OR 'placebos'/exp OR placebos ²	180 624	349 507	169 640
Razem: buprenorfina/nalokson vs placebo				
#15	#13 AND #14	55	251	67
#16	#15*	36	40	38
#17	#16^	36	40	-
Komparator 2/ technologia opcjonalna (metadon)				
#18	<i>Methadone Hydrochloride Molteni</i> ^{1,3} 'methadone'/exp OR methadone AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride) AND molteni ²	1	1	0
#19	<i>Biodone OR Dolophine OR Metadol OR Metasedin OR Symoron OR Methadose OR Methex OR Phenadone OR Physeptone OR Phymet OR Pinadone OR Amidone OR Methaddict</i> ^{1,3} 'biodone'/exp OR biodone OR 'dolophine'/exp OR dolophine OR 'metadol'/exp OR metadol OR 'metasedin'/exp OR metasedin OR 'symoron'/exp OR symoron OR 'methadose'/exp OR methadose OR methex OR phenadone OR 'physeptone'/exp OR physeptone OR phymet OR pinadone OR 'amidone'/exp OR amidone OR 'methaddict'/exp OR methaddict ²	13 824	25 905	10
#20	<i>Methadone Hydrochloride OR Hydrochloride, Methadone</i> ^{1,3} 'methadone'/exp OR methadone AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride) OR hydrochloride, AND ('methadone'/exp OR methadone) ²	13 779	315	73
#21	<i>Biomet Brand of Methadone Hydrochloride OR Roxane Brand of Methadone Hydrochloride OR Pharmascience Brand of Methadone Hydrochloride OR Esteve Brand of Methadone Hydrochloride OR Yamanouchi Brand of Methadone Hydrochloride OR Rosemont Brand of Methadone Hydrochloride OR Mallinckrodt Brand of Methadone Hydrochloride OR Generics Brand of Methadone Hydrochloride OR Martindale Brand of Methadone Hydrochloride OR GlaxoSmithKline Brand of Methadone Hydrochloride OR Pinewood Brand of Methadone Hydrochloride OR addiCare Brand of Methadone Hydrochloride</i> ^{1,3} 'biomet'/exp OR biomet AND brand AND of AND ('methadone'/exp OR methadone) AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride) OR roxane AND brand AND of AND ('methadone'/exp OR methadone) AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride) OR pharmascience AND brand AND of AND ('methadone'/exp OR methadone) AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride) OR esteve AND brand AND of AND ('methadone'/exp OR methadone) AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride) OR yamanouchi AND brand AND of AND ('methadone'/exp OR methadone) AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride) OR rosemont AND brand AND of AND ('methadone'/exp OR methadone) AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride) OR mallinckrodt AND brand AND of AND ('methadone'/exp OR methadone) AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride) OR generics AND brand AND of AND ('methadone'/exp OR methadone) AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride) OR martindale AND brand AND of AND ('methadone'/exp OR methadone) AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride) OR glaxosmithkline AND brand AND of AND ('methadone'/exp OR methadone) AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride) OR pinewood AND brand AND of AND ('methadone'/exp OR methadone) AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride) OR addicare AND brand AND of AND ('methadone'/exp OR methadone) AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride) ²	13 779	0	1
#22	<i>1, 1 diphenyl 1 (2 dimethylaminopropyl) 2 butanone; 4, 4 diphenyl 6 dimethylamino 3 heptanone OR 6 dimethylamino 4, 4 diphenyl 3 heptanone</i> ^{1,3} 1, AND 1 AND dimethylaminopropyl AND 2 AND butanone; AND 4, AND 4 AND ('diphenyl'/exp OR diphenyl) AND 6 AND dimethylamino AND 3 AND heptanone OR 6 AND dimethylamino AND 4, AND 4 AND ('diphenyl'/exp OR diphenyl) AND 3 AND heptanone ²	18	8	0
#23	<i>adanon OR adanon hydrochloride</i> ^{1,3} 'adanon'/exp OR adanon AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride) ²	42 711	298	1
#24	<i>algidon OR algolsin OR algoxale</i> ^{1,3} 'algidon'/exp OR algidon OR 'algolsin'/exp OR algolsin OR 'algoxale'/exp OR algoxale ²	2	25 892	1
#25	<i>althose OR althose hydrochloride</i> ^{1,3} 'althose'/exp OR althose AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride) ²	42 711	298	1
#26	<i>amidon OR amidona OR amidosan</i> ^{1,3} 'amidon'/exp OR amidon OR 'amidona'/exp OR amidona OR 'amidosan'/exp OR amidosan ²	455	26 536	20
#27	<i>an 148 OR an148</i> ^{1,3} an AND 148 OR 'an148'/exp OR an148 ²	1	89 472	2 882
#28	<i>biodone extra forte OR biodone forte</i> ^{1,3} 'biodone'/exp OR biodone AND extra AND forte OR 'biodone'/exp OR biodone AND forte ²	0	19	0

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³
#29	<i>anadon OR butalgin OR deamin OR depridol OR diaminon OR dianone OR dolafin OR dolamid OR dolesone OR dolmed</i> ^{1,3} 'anadon'/exp OR anadon OR 'butalgin'/exp OR butalgin OR 'deamin'/exp OR deamin OR 'depridol'/exp OR depridol OR 'diaminon'/exp OR diaminon OR 'dianone'/exp OR dianone OR 'dolafin'/exp OR dolafin OR 'dolamid'/exp OR dolamid OR 'dolesone'/exp OR dolesone OR 'dolmed'/exp OR dolmed ²	356	26 370	2
#30	<i>dolophine hcl OR dolophine hydrochloride</i> ^{1,3} 'dolophine'/exp OR dolophine AND hcl OR 'dolophine'/exp OR dolophine AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride) ²	293	298	2
#31	<i>dorex OR dorexol OR eptadone OR fenadon OR gobbidona OR heptadon OR heptanon</i> ^{1,3} 'dorex'/exp OR dorex OR 'dorexol'/exp OR dorexol OR 'eptadone'/exp OR eptadone OR 'fenadon'/exp OR fenadon OR 'gobbidona'/exp OR gobbidona OR 'heptadon'/exp OR heptadon OR 'heptanon'/exp OR heptanon ²	10	25 906	2
#32	<i>hoe 10820 OR hoe10820</i> ^{1,3} hoe AND 10820 OR 'hoe10820'/exp OR hoe10820 ²	0	25 890	0
#33	<i>ketalgin OR l-polamidon OR mecodin OR mepecton OR mephenon</i> ^{1,3} 'ketalgin'/exp OR ketalgin OR 'l polamidon'/exp OR 'l polamidon' OR 'mecodin'/exp OR mecodin OR 'mepecton'/exp OR mepecton OR 'mephenon'/exp OR mephenon ²	5	25 906	1
#34	<i>metadon OR methadon</i> ^{1,3} 'metadon'/exp OR metadon OR 'methadon'/exp OR methadon ²	240	25 904	21
#35	<i>methadone base</i> ^{1,3} 'methadone'/exp OR methadone AND ('base'/exp OR base) ²	108	500	84
#36	<i>methadone hydrobromide OR methadone hydrochloride intensol</i> ^{1,3} 'methadone'/exp OR methadone AND ('hydrobromide'/exp OR hydrobromide) OR 'methadone'/exp OR methadone AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride) AND ('intensol'/exp OR intensol) ²	25	0	6
#37	<i>methaforte mix</i> ^{1,3} methaforte AND mix ²	23 484	0	0
#38	<i>miadone OR moheptan OR pallidone OR phenadon OR physepton OR polamidon OR polamivet OR polamivit OR sinalgin OR westadone OR win</i> ^{1,3} 'miadone'/exp OR miadone OR 'moheptan'/exp OR moheptan OR 'pallidone'/exp OR pallidone OR 'phenadon'/exp OR phenadon OR 'physepton'/exp OR physepton OR 'polamidon'/exp OR polamidon OR 'polamivet'/exp OR polamivet OR 'polamivit'/exp OR polamivit OR 'sinalgin'/exp OR sinalgin OR 'westadone'/exp OR westadone OR 'win'/exp OR win ²	7 282	37 536	331
#39	<i>#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38</i>	87 735	102 098	3 371
Razem: buprenorfina/nalokson vs metadon				
#40	#13 AND #39	329	1 178	20
#41	#40*	77	36	4
#42	#41^	69	35	-
Komparator 3/ technologia opcjonalna (buprenorfina)				
#43	<i>Subutex</i> ^{1,3} 'subutex'/exp OR subutex ²	5 155	11 938	10
#44	<i>Temgesic OR Temgesic</i> ^{1,3} temgesic OR 'temgesic'/exp OR temgesic ²	5 158	11 932	23
#45	<i>Buprex</i> ^{1,3} 'buprex'/exp OR buprex ²	5 152	11 929	2
#46	<i>Buprenorphine Hydrochloride OR Hydrochloride, Buprenorphine</i> ^{1,3} 'buprenorphine'/exp OR buprenorphine AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride) OR hydrochloride, AND ('buprenorphine'/exp OR buprenorphine) ²	5 152	165	54
#47	<i>Prefin</i> ^{1,3} 'prefin'/exp OR prefin ²	5 152	11 929	2

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³
#48	6029-M OR 6029 M OR 6029M ^{1,3} '6029 m' OR 6029 AND m OR 6029m ²	5 152	372	6
#49	RX-6029-M OR RX 6029 M OR RX6029M OR rx 6029m ^{1,3} 'rx 6029 m'/exp OR 'rx 6029 m' OR rx AND 6029 AND m OR 'rx6029m'/exp OR rx6029m OR rx AND 6029m ²	5 152	0	1
#50	Buprenex ^{1,3} 'buprenex'/exp OR buprenex ²	5 153	11 929	5
#51	Anorfin ^{1,3} 'anorfin'/exp OR anorfin ²	0	11 929	1
#52	Buprine ^{1,3} 'buprine'/exp OR buprine ²	0	11 929	1
#53	Butrans ^{1,3} 'butrans'/exp OR butrans ²	10	11 929	9
#54	cl 112, 302 OR cl 112302 OR cl112, 302 OR cl112302 ^{1,3} cl AND 112, AND 302 OR cl AND 112302 OR cl112, AND 302 OR 'cl112302'/exp OR cl112302 ²	14	11 929	14
#55	Finibron ^{1,3} 'finibron'/exp OR finibron ²	0	11 929	1
#56	Lepetan ^{1,3} 'lepetan'/exp OR lepetan ²	4	11 929	1
#57	nih 8805 OR nih8805 ^{1,3} nih AND 8805 OR 'nih8805'/exp OR nih8805 ²	21	11 932	0
#58	Norphin ^{1,3} 'norphin'/exp OR norphin ²	1	11 929	1
#59	Pentorel ^{1,3} 'pentorel'/exp OR pentorel ²	0	11 929	1
#60	Probuphine ^{1,3} 'probuphine'/exp OR probuphine ²	3	11 929	0
#61	Transtec ^{1,3} 'transtec'/exp OR transtec ²	17	11 931	5
#62	um 952 OR um952 ^{1,3} um AND 952 OR 'um952'/exp OR um952 ²	5	11 953	8
#63	Essex Brand of Buprenorphine Hydrochloride OR Grünenthal Brand of Buprenorphine OR Buprenorphine Grünenthal Brand OR Grünenthal Brand of Buprenorphine Hydrochloride OR Reckitt Benckiser Brand of Buprenorphine Hydrochloride OR Reckitt Brand of Buprenorphine Hydrochloride OR Schering-Plough Brand of Buprenorphine Hydrochloride OR Schering Plough Brand of Buprenorphine Hydrochloride OR Reckitt & Colman Brand 2 of Buprenorphine Hydrochloride OR Key Brand of Buprenorphine Hydrochloride OR Reckitt & Colman Brand 1 of Buprenorphine Hydrochloride ^{1,3} essex AND brand AND AND of AND ('buprenorphine'/exp OR buprenorphine) AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride) OR grünenthal AND brand AND AND of AND ('buprenorphine'/exp OR buprenorphine) OR 'buprenorphine'/exp OR buprenorphine AND grünenthal AND brand OR grünenthal AND brand AND of AND ('buprenorphine'/exp OR buprenorphine) AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride) OR reckitt AND benckiser AND brand AND AND of AND ('buprenorphine'/exp OR buprenorphine) AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride) OR reckitt AND brand AND AND of AND ('buprenorphine'/exp OR buprenorphine) AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride) OR 'schering plough' AND brand AND AND of AND ('buprenorphine'/exp OR buprenorphine) AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride) OR schering AND plough AND brand AND AND of AND ('buprenorphine'/exp OR buprenorphine) AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride) OR reckitt AND & AND colman AND brand AND 2 AND AND of AND ('buprenorphine'/exp OR buprenorphine) AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride) OR key AND brand AND AND of AND ('buprenorphine'/exp OR buprenorphine) AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride) OR reckitt AND & AND colman AND brand AND 1 AND AND of AND ('buprenorphine'/exp OR buprenorphine) AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride) ²	0	0	2
#64	#43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63	5 205	12 355	116 102

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³
Razem: buprenorfina/nalokson vs buprenorfina				
#65	#13 AND #64	964	2 323	57
#66	#65*	254	100	28
#67	#66^	252	98	-
Razem: buprenorfina/nalokson (szerokie wyszukiwanie)				
#68	#13	1 055	2 838	240
#69	#68*	258	140	193
#70	#69^	256	138	-
Razem: buprenorfina vs metadon				
#71	#39 AND #64	1 586	4 389	35
#72	#71**	432	223	8
#73	#72^	424	220	-

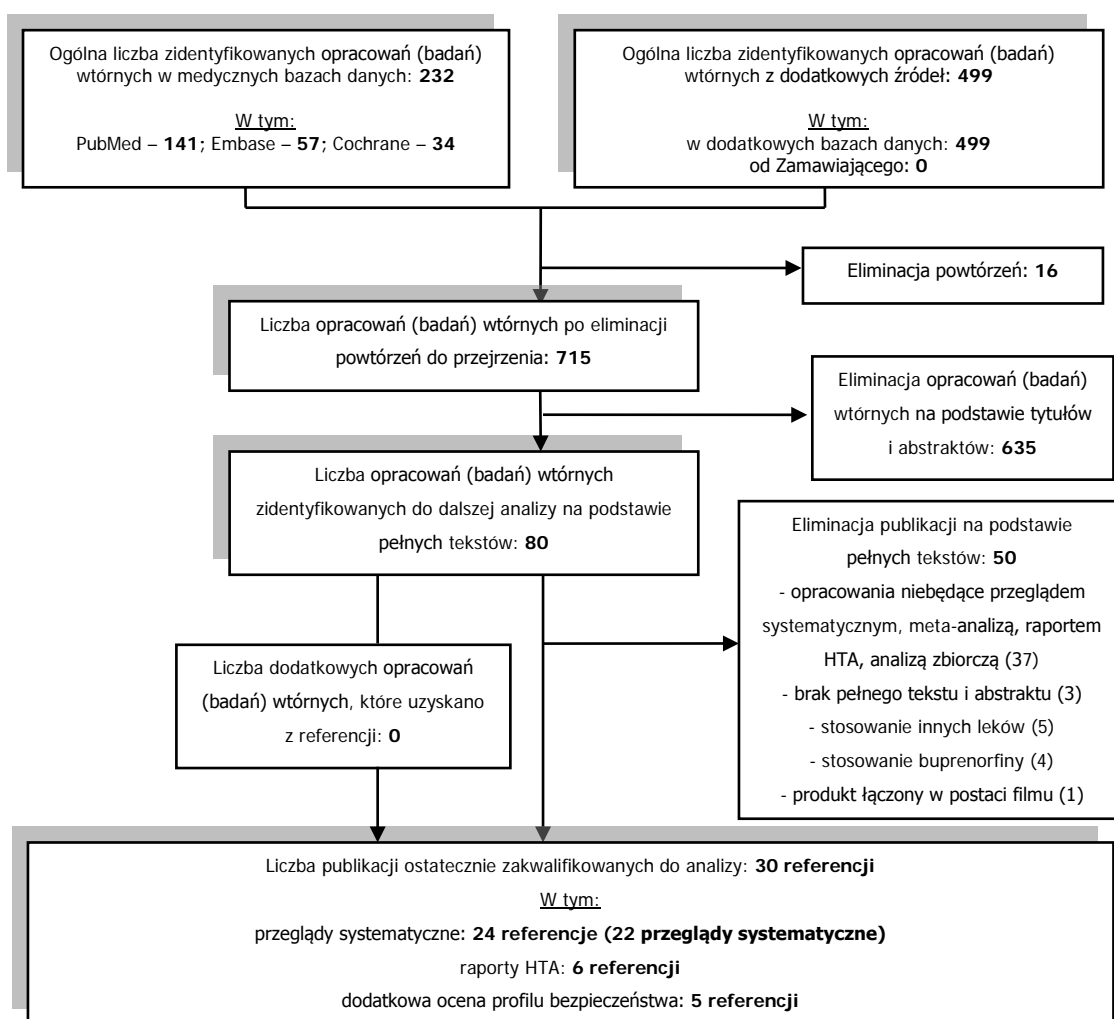
*zastosowane filtry dla pierwotnych badań klinicznych: baza PubMed = Humans, Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports; baza Embase = Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, tylko Embase; baza Cochrane = Cochrane Central Register of Controlled Trials; Word variations have been searched; ^publikacje w językach: English, German, French, Polish.

Podsumowanie: W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono pierwotne badania kliniczne bezpośrednio porównujące produkt łączony buprenorfina/nalokson z wybranymi komparatorami – placebo, metadonem, buprenorfiną w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie, jak również zidentyfikowano badania porównujące zastosowanie połączenia buprenorfiny z naloksonem w różnych schematach terapeutycznych. Ponadto, odnaleziono także badania o niższej wiarygodności, które włączono do niniejszej analizy. Zidentyfikowano również pierwotne badania kliniczne bezpośrednio porównujące buprenorfinę z metadonem w analizowanym wskazaniu.

14.1.4. Wyniki przeglądu medycznych baz danych

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie kilkaset publikacji (w tym głównie powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/ pierwotnych badań klinicznych w poszczególnych bazach danych) dotyczących efektywności klinicznej analizowanych schematów terapeutycznych. Poniżej przedstawiono schematy (diagram zgodny z zaleceniami PRISMA) wyszukiwania w trzech podstawowych bazach danych medycznych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w których zawierają się także nieliczne publikacje odnalezione w pozostałych medycznych bazach danych (zwykle powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/ pierwotnych badań klinicznych).

Produkt leczniczy Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) – opracowania (badania) wtórne



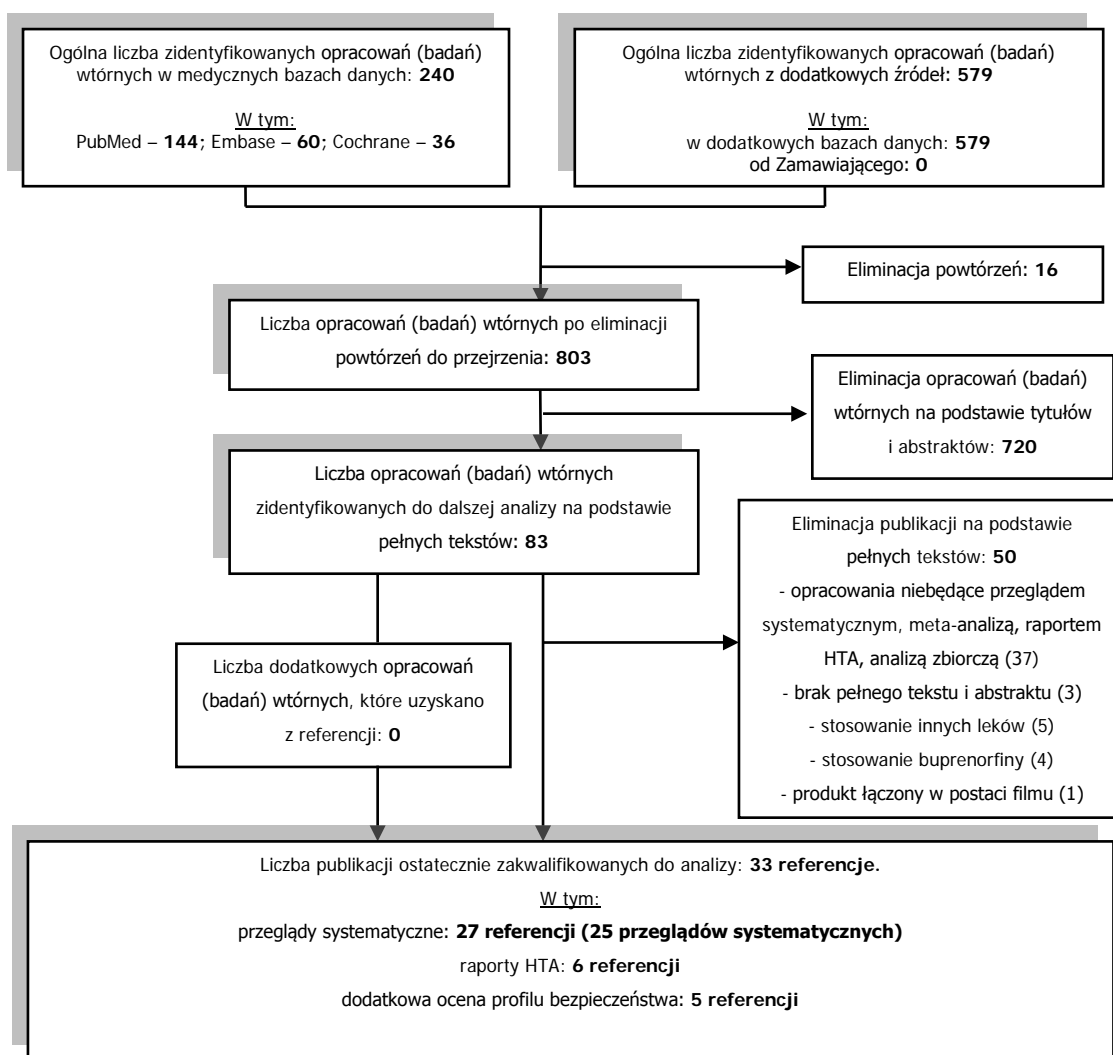
Schemat 1. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony:

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie.

Produkt leczniczy Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) – opracowania (badania) wtórne – aktualizacja maj 2015 rok



Schemat 2. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie.

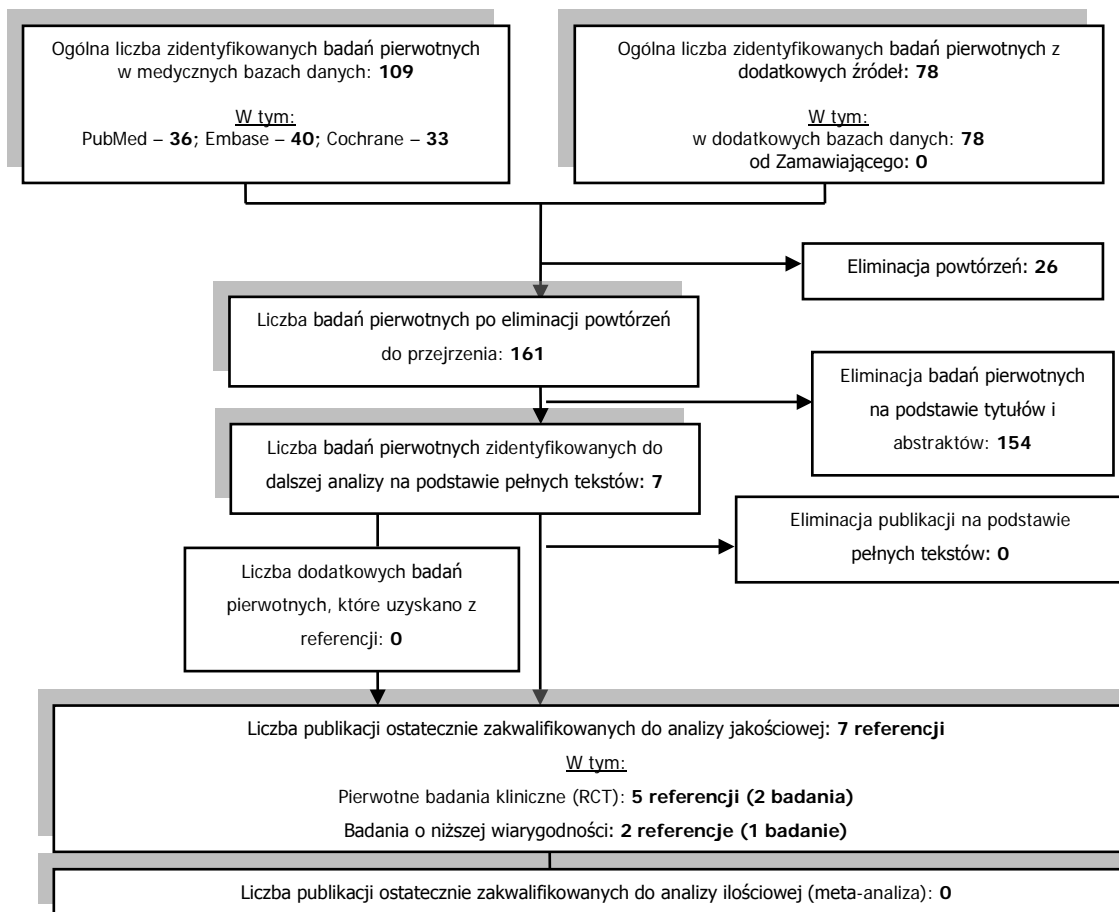
Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów opracowań (badań) wtórnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Zidentyfikowano 31 opracowań (badań) wtórnych [209]-[238] (25 przeglądów systematycznych [209]-[232] opisanych w 27 referencjach i 6 raportów HTA [233]-[238]) dotyczących

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



efektów klinicznych (skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa) stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie, które włączono do niniejszej analizy. Odnaleziono również 5 publikacji, które włączono do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa [194]-[198] (Charakterystyka Produktu Leczniczego [194], sprawozdanie EPAR [195], 3 raporty FDA [196]-[198]). W wyniku aktualizacji analizy klinicznej (maj 2015 rok) zidentyfikowano te same referencje/badania, co w czasie przeszukania medycznych baz danych z dnia 16.08.2014 roku, dodatkowo zidentyfikowano 3 przeglądy systematyczne: [247], [248], [249].

Produkt leczniczy Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) vs placebo – porównanie bezpośrednie (pierwotne badania kliniczne)

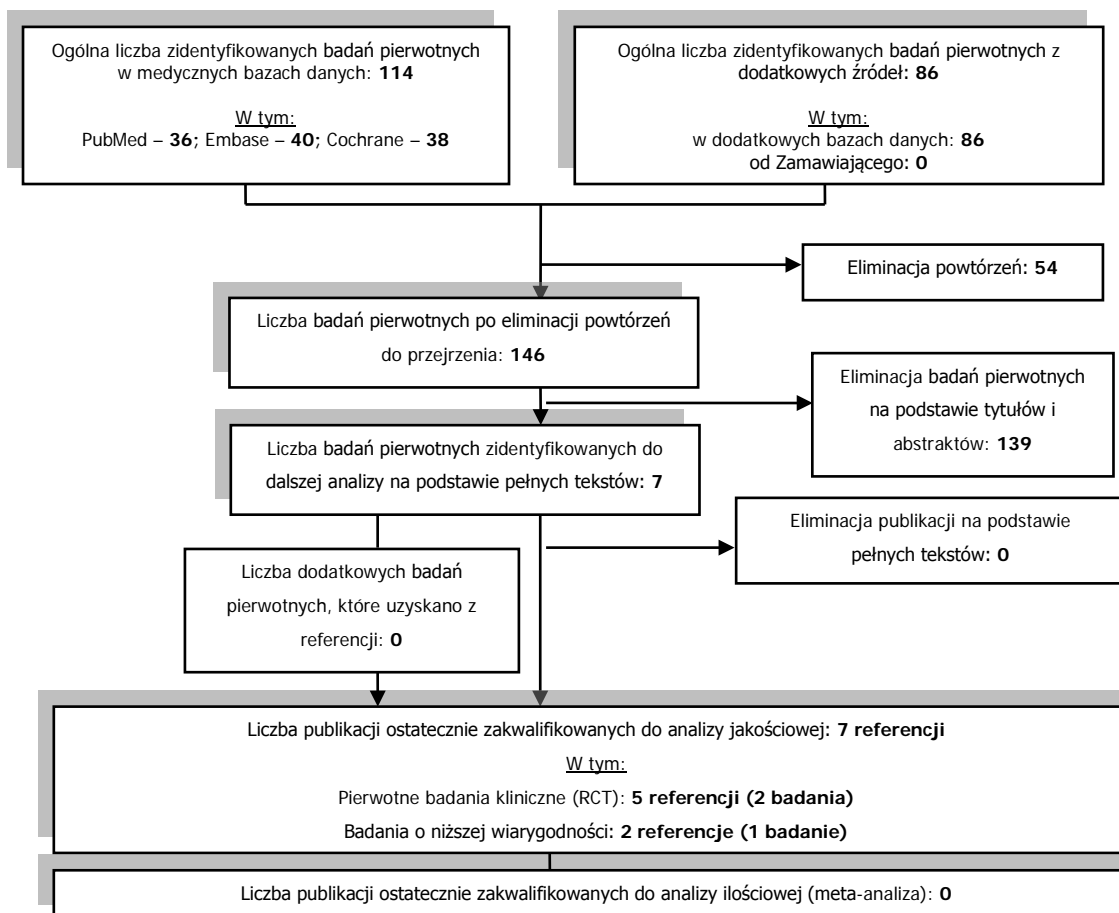


Schemat 3. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w porównaniu do placebo w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie – porównanie bezpośrednie.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Produkt leczniczy Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) vs placebo – porównanie bezpośrednie (pierwotne badania kliniczne) – aktualizacja maj 2015 rok



Schemat 4. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w porównaniu do placebo w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie – porównanie bezpośrednie.

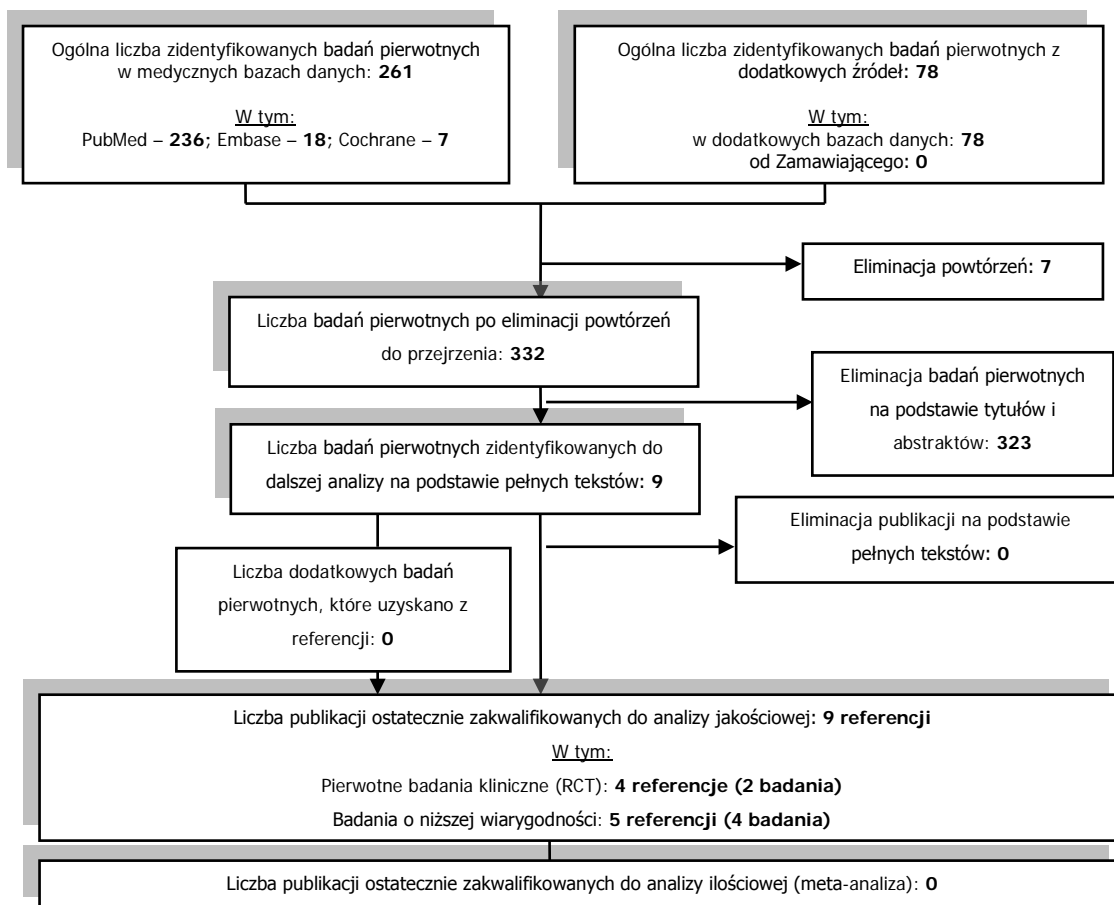
Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Odnaleziono 2 randomizowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące produkt łączony buprenorfina/nalokson z placebo (badanie [1]-[2a] dotyczyło I linii leczenia, badanie [91]-[92] dotyczyło II linii leczenia) oraz 1 randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące produkt łączony buprenorfina/nalokson z buprenorfiną w postaci implantu i z placebo w postaci implantu (badanie [97]-[98]) – ze względu na zastosowanie buprenorfiny i placebo w postaci implantu badanie uwzględniono w rozdziale omawiającym badania o niższej wiarygodności, w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie, które włączono do analizy.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



W wyniku aktualizacji analizy klinicznej (maj 2015 rok) zidentyfikowano te same referencje/badania, co w czasie przeszukania medycznych baz danych z dnia 16.08.2014 roku.

Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) vs buprenorfina – porównanie bezpośrednie (pierwotne badania kliniczne)

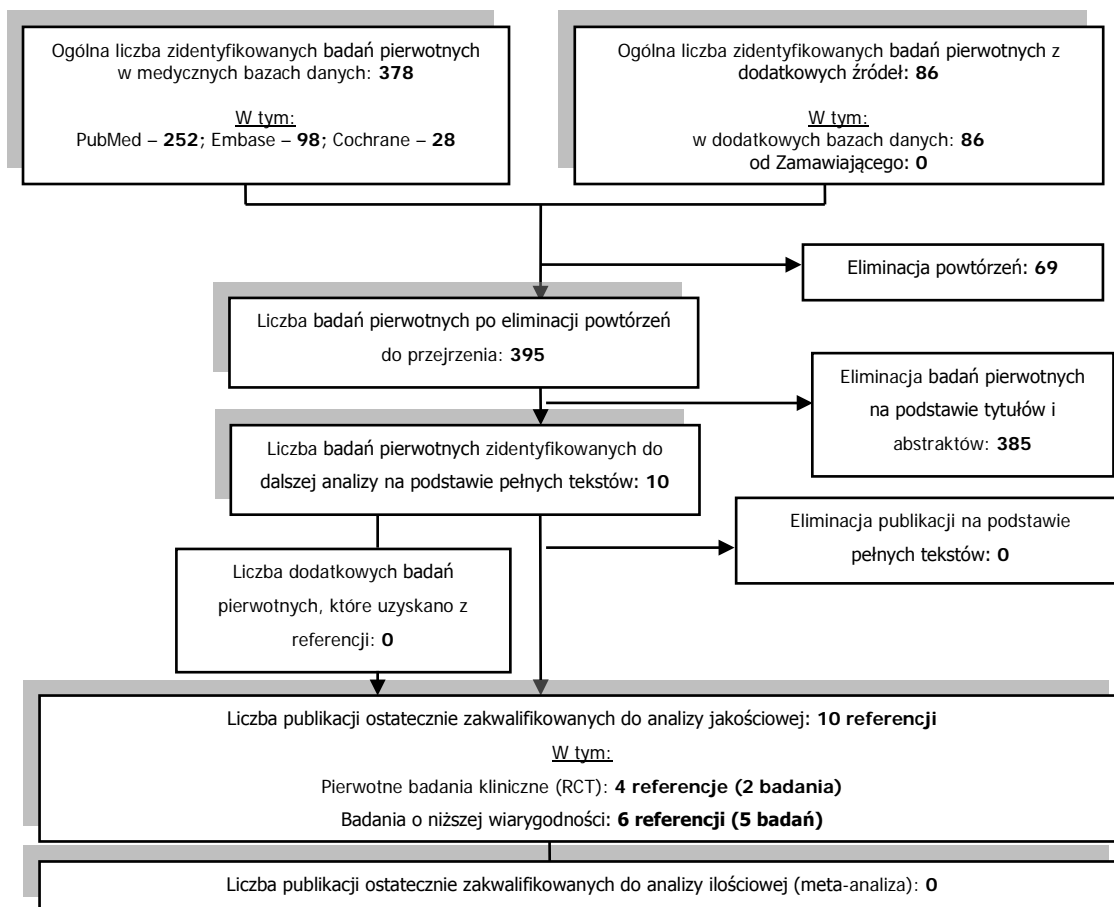


Schemat 5. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w porównaniu do buprenorfiny w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie – porównanie bezpośrednie.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) vs buprenorfina – porównanie bezpośrednie (pierwotne badania kliniczne) – aktualizacja maj 2015 rok



Schemat 6. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w porównaniu do buprenorfiny w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie – porównanie bezpośrednie.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Odnaleziono 2 randomizowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące produkt łączony buprenorfina/nalokson z buprenorfiną (badanie [1]-[2a] dotyczyło I linii leczenia, badanie [93] dotyczyło II linii leczenia i jest to badanie nieopublikowane, dane pochodzą ze strony rejestru badań klinicznych), 1 randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące produkt łączony buprenorfina/nalokson z buprenorfiną w postaci implantu i z placebo w postaci implantu (badanie [97]-[98]) – ze względu na zastosowanie buprenorfiny w postaci implantu badanie uwzględniono w rozdziale omawiającym badania o niższej wiarygodności, 1 retrospektywne badanie

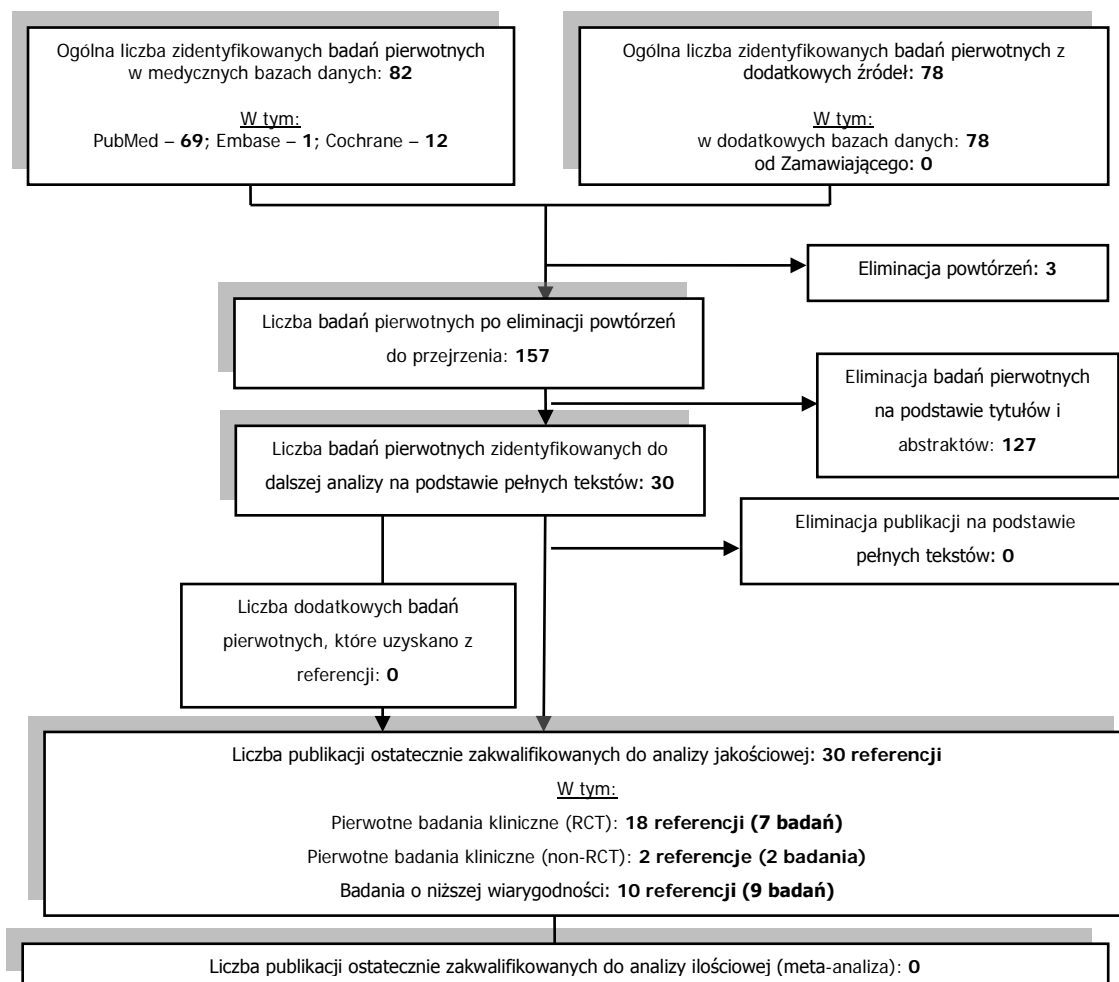
Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



obserwacyjne porównujące produkt łączony buprenorfina/nalokson z buprenorfiną [108] oraz 3 retrospektywne badania obserwacyjne porównujące produkt łączony buprenorfina/nalokson z buprenorfiną i z metadonem [105], [106], [115] w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie, które włączono do niniejszej analizy.

W wyniku aktualizacji analizy klinicznej (maj 2015 rok) zidentyfikowano te same referencje/badania, co w czasie przeszukania medycznych baz danych z dnia 16.08.2014 roku, dodatkowo zidentyfikowano 1 badanie o niższej wiarygodności [115].

Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) vs metadon – porównanie bezpośrednie (pierwotne badania kliniczne)

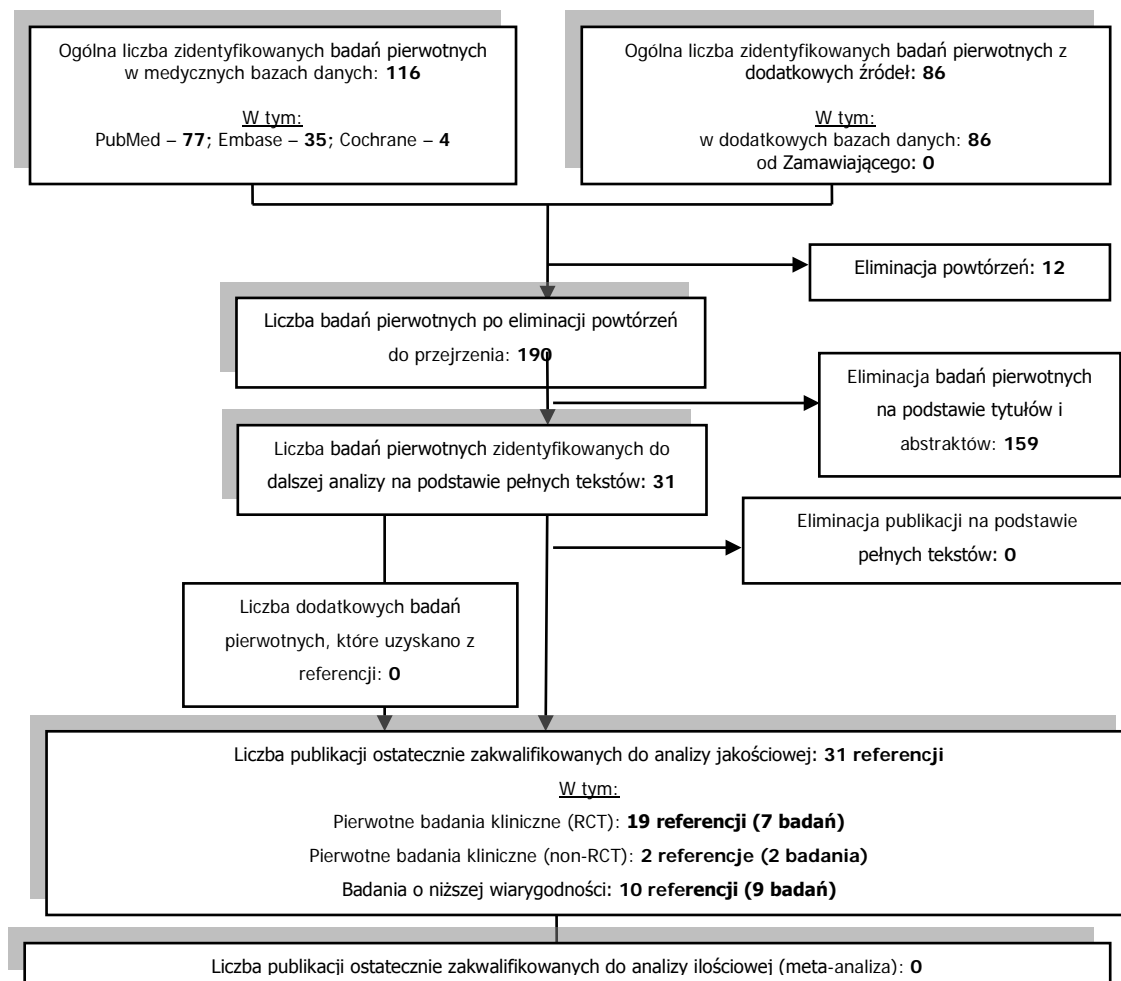


Schemat 7. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie – porównanie bezpośrednie.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) vs metadon – porównanie bezpośrednie (pierwotne badania kliniczne) – aktualizacja maj 2015 rok



Schemat 8. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie – porównanie bezpośrednie.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Odnaleziono 18 badań klinicznych bezpośrednio porównujących produkt łączony buprenorfina/nalokson z metadonem: 7 randomizowanych badań (badania [3]-[5], [6], [7]-[8], [9]-[15], [15]-[16], [17]-[18] dotyczyły I linii leczenia, badanie [91]-[92] dotyczyło II linii leczenia), 2 nierandomizowane badania (badania [87], [88] dotyczyły I linii leczenia), 8 badań o niższej wiarygodności (2 badania randomizowane: badanie [94] porównujące produkt łączony buprenorfina/nalokson z kombinacją metadon/lofeksydyna i badanie [95]-[96] porównujące produkt łączony buprenorfina/nalokson lub metadon stosowane w ramach specjalistycznego ośrodka leczenia

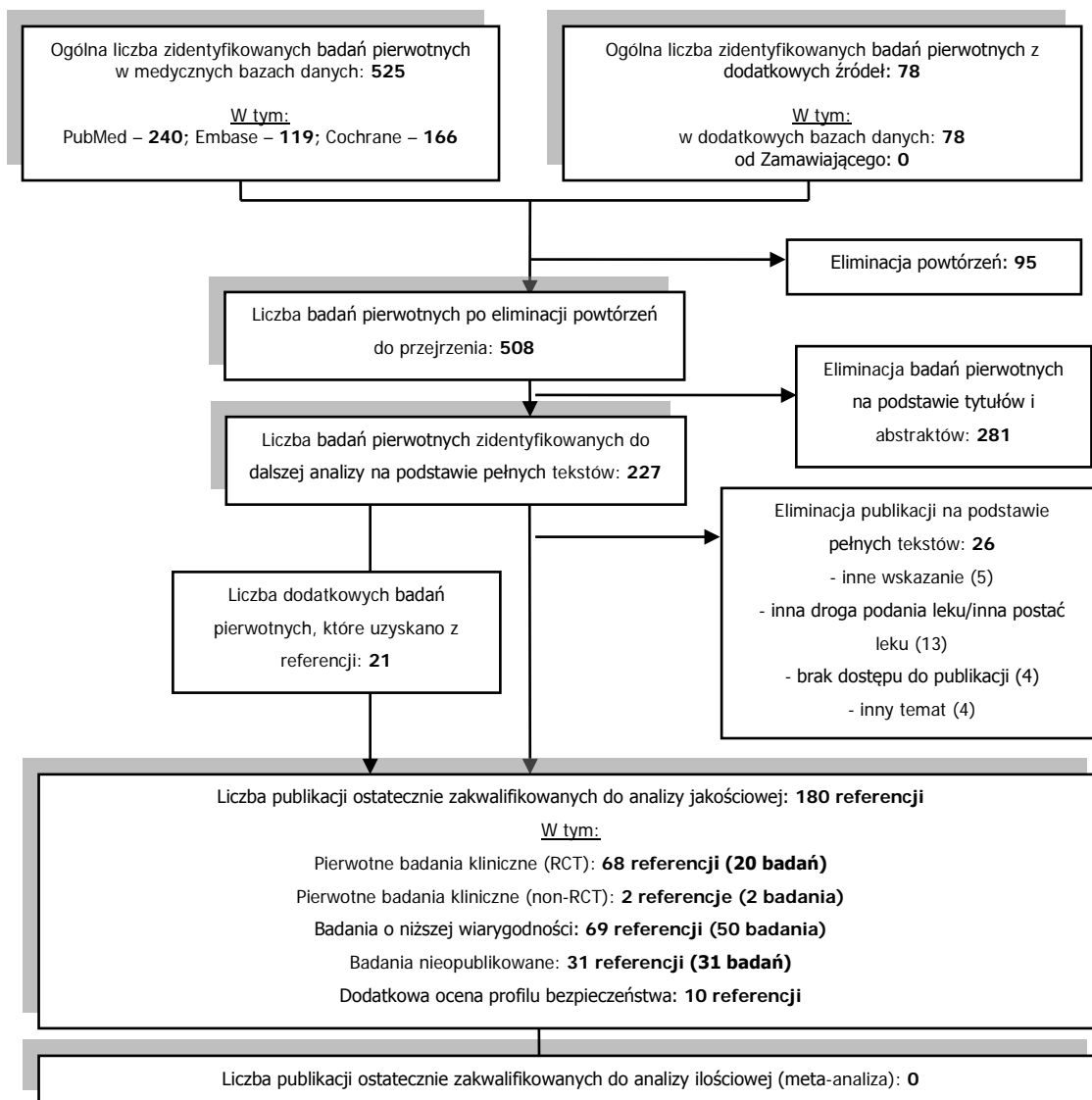
uzależnienia od opioidów lub ośrodka podstawowej opieki zdrowotnej - z uwagi na fakt, że badania te nie spełniają całkowicie kryteriów włączenia do analizy, ponieważ w badaniu [94] w grupie kontrolnej zastosowano inny komparator od tych uwzględnionych w opracowaniu oraz opisano je w oparciu o abstrakt, a w badaniu [95]-[96] wyniki podano wspólnie dla uczestników leczonych produktem łączonym buprenorfina/nalokson lub metadonem, zostały one omówione w rozdziale z badaniami o niższej wiarygodności; 3 badania obserwacyjne kohortowe: badania [100] i [102] dotyczyły I linii leczenia, badanie [103] dotyczyło II linii leczenia, 1 badanie obserwacyjne (opisowe) retrospektywne [147] dotyczyło I linii leczenia), w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego oraz 2 retrospektywne badania obserwacyjne bezpośrednio porównujące produkt łączony buprenorfina/nalokson z buprenorfiną i z metadonem [105], [106] i 1 retrospektywne badanie obserwacyjne bezpośrednio porównujące produkt łączony buprenorfina/nalokson lub buprenorfinę z metadonem [107]) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie, które włączono do niniejszej analizy

W wyniku aktualizacji analizy klinicznej (amj 2015 rok) zidentyfikowano te same referencje/badania, co w czasie przeszukania medycznych baz danych z dnia 16.08.2014 roku, dodatkowo zidentyfikowano 1 referencję dotyczącą badania o niższej wiarygodności [14].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) – pierwotne badania kliniczne (szerokie przeszukiwanie)

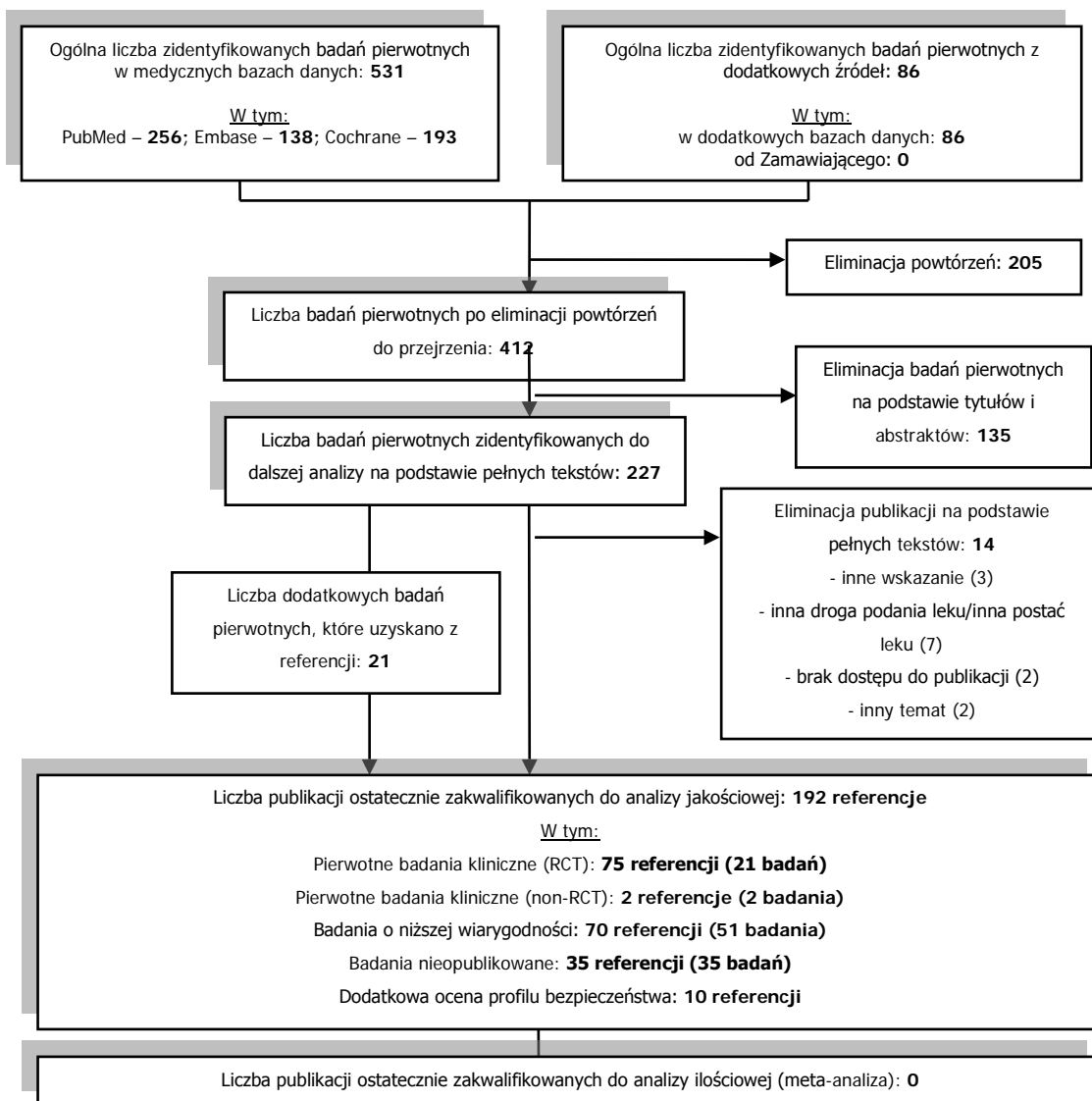


Schemat 9. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie – szerokie wyszukiwanie.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) – pierwotne badania kliniczne (szerokie przeszukiwanie) – aktualizacja maj 2015 rok



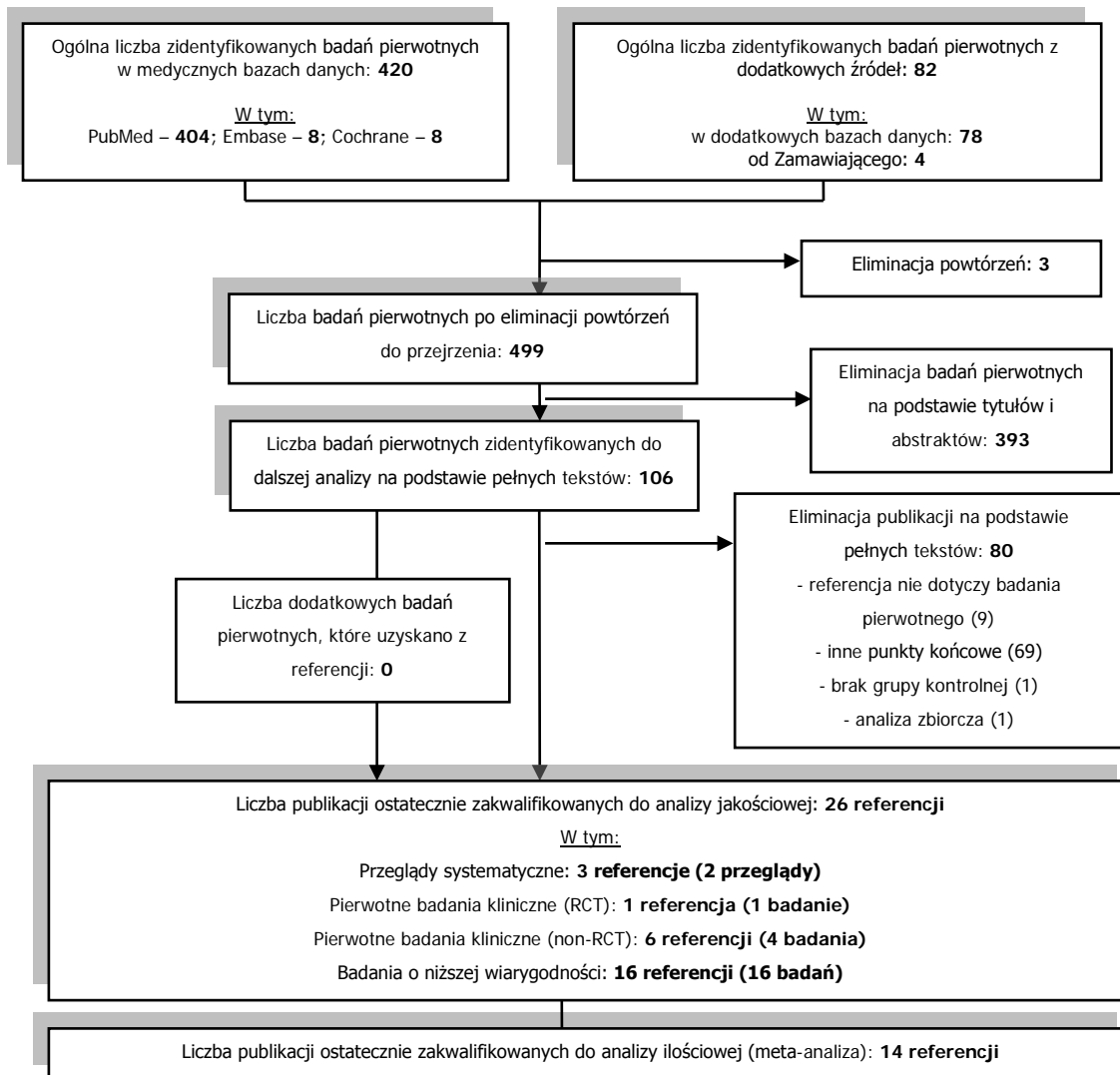
Schemat 10. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie – szerokie wyszukiwanie.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Odnaleziono 109 badań klinicznych z zastosowaniem połączenia buprenorfiny z naloksonem w różnych schematach terapeutycznych: 18 randomizowanych badań [20]-[35], [36]-[37], [38]-[45], [46]-[54], [55]-[56], [57]-[59], [60]-[62], [63], [64]-[65], [66]-[72], [73]-[74], [75]-[77], [78]-[81], [82]-[83], [84]-[85], [86], [87]-[88], [89] i 2 badania nierandomizowane

[97], [98] w I linii leczenia w populacji ogólnej oraz 3 randomizowane badania kliniczne [90]-[91], [92], [93]-[94] w I linii leczenia w populacji osób zakażonych wirusem HIV, 50 badań o niższej wiarygodności (4 badania randomizowane: badanie [94] porównujące produkt łączony buprenorfina/nalokson z kombinacją metadonu i lofeksydyny, badanie [95]-[96] porównujące połączenie buprenorfiny z naloksonem lub metadon stosowane w ramach ośrodka specjalistycznego lub ośrodka podstawowej opieki zdrowotnej, badanie [97]-[98] porównujące połączenie buprenorfiny z naloksonem względem buprenorfiny w formie implantu lub placebo w formie implantu, badanie [99] porównujące połączenie buprenorfiny z naloksonem w postaci tabletki podjęzykowej i filmu [badania te nie odpowiadają w pełni kryteriom włączenia – w badaniu [94] w grupie kontrolnej zastosowano inny komparator od tych uwzględnionych w analizie oraz opisano je w oparciu o abstrakt, w badaniu [95]-[96] podano wspólnie wyniki dla osób leczonych połączeniem buprenorfiny z naloksonem lub metadonem, w badaniu [97]-[98] w grupie kontrolnej zastosowano jako komparator buprenorfinę i placebo w formie implantu, w badaniu [99] w grupie kontrolnej zastosowano jako komparator połączenie buprenorfiny z naloksonem w postaci filmu, autorzy niniejszej analizy wyniki zawarte w referencjach [94], [95]-[96], [97]-[98], [99] omówili w ramach rozdziału z badaniami o niższej wiarygodności], 9 badań obserwacyjnych z grupą kontrolną w populacji ogólnej: [100], [101], [102], [103] (badanie prospektywne), [104], [105], [106], [107], [108] (badania retrospektywne), 37 badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej (opisowych): 6 badań [109], [110], [111], [112]-[113], [114], [115] w I linii leczenia w populacji ogólnej, 2 badania [116], [117]-[129] w I linii leczenia w populacji nosicieli wirusa HIV, 1 badanie w I/II linii leczenia w populacji ogólnej [130]-[131], 8 badań [132], [133]-[135], [136], [137], [138], [139], [140], [141] w II linii leczenia w populacji ogólnej, 15 opisów przypadków [149], [150], [151], [152], [153], [154], [155], [156], [157], [158], [159], [160], [161], [162], [172], 4 badania retrospektywne [142], [143], [144]-[145], [146] w I linii leczenia, 1 badanie retrospektywne [148] w II linii leczenia w populacji ogólnej, 1 badanie retrospektywne [147] w I/II w II linii leczenia w populacji ogólnej), 35 badań nieopublikowanych [163]-[193] (w toku, z trwającą rekrutacją lub zakończonych, ale wyniki których nie zostały jeszcze opublikowane) oraz 10 publikacji włączonych do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa [199]-[208], w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie, które włączono do niniejszej analizy.

W wyniku aktualizacji analizy klinicznej (Maj 2015 rok) zidentyfikowano te same referencje/badania, co w czasie przeszukania medycznych baz danych z dnia 16.08.2014 roku, dodatkowo zidentyfikowano 7 nowych referencji dotyczących badań z randomizacją [30], [31], [32], [33], [67], [80], [89], 1 referencję dotyczącą opisu przypadku [172] oraz 4 referencje dotyczące badań nieopublikowanych [204], [205], [206], [207].

Buprenorfina vs metadon – pierwotne badania kliniczne (porównanie bezpośrednie)

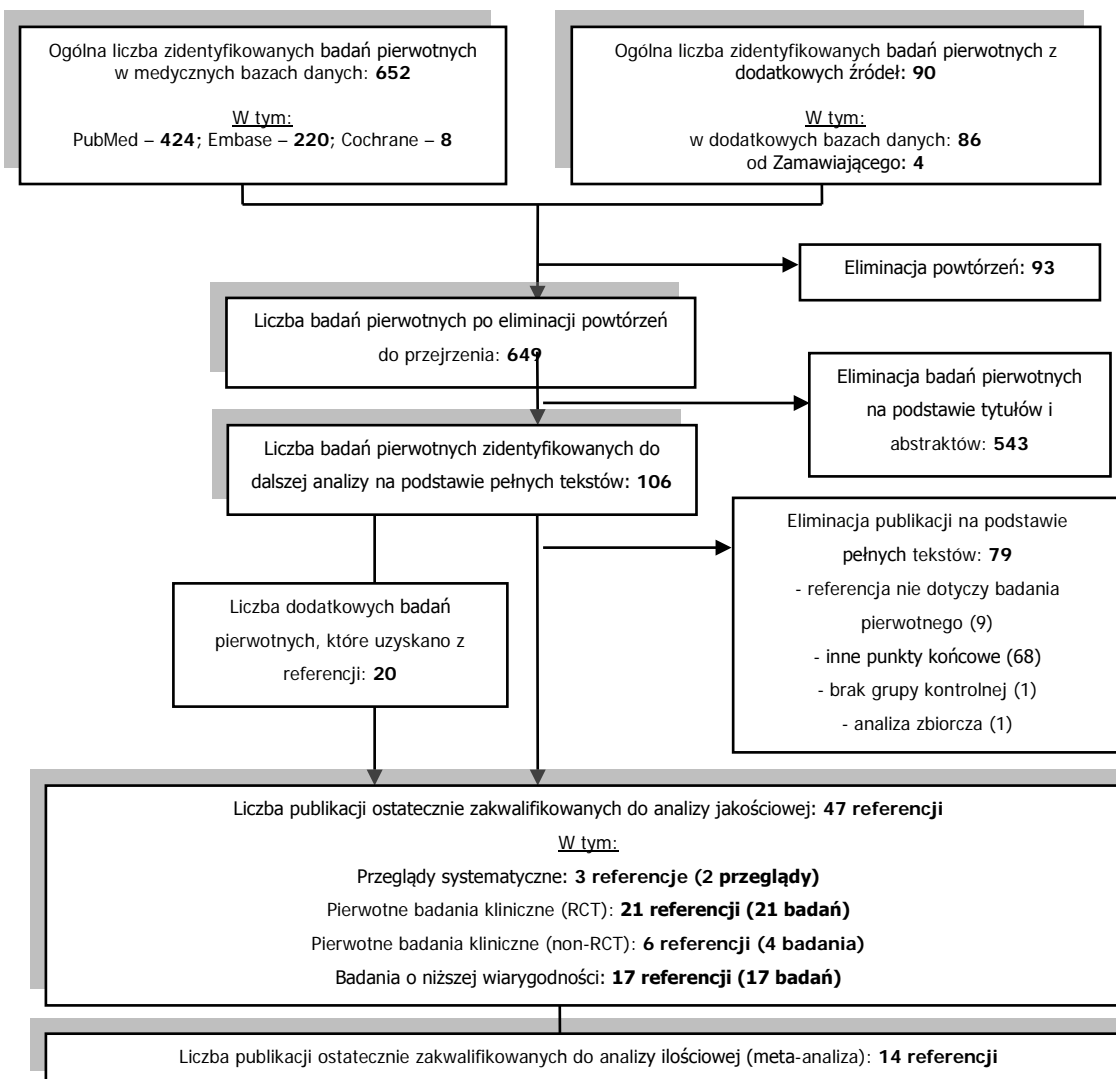


Schemat 11. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) buprenorfiny z metadonem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie – porównanie bezpośrednie.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Buprenorfina vs metadon – pierwotne badania kliniczne (porównanie bezpośrednie) – aktualizacja maj 2015 rok



Schemat 12. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) buprenorfiny z metadonem w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie – porównanie bezpośrednie.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Odnaleziono 2 przeglądy systematyczne [239]-[240], [241] (referencja [242] dotyczy badania RCT uwzględnionego w przeglądzie systematycznym [239]), 1 badanie będące kontynuacją badania RCT uwzględnionego w przeglądzie systematycznym [239], 3 eksperymentalne badanie non-RCT [244]-[245], [246], [247]-[248], 5 prospektywnych badań obserwacyjnych [249], [250], [251], [252]-[257], [258], 12 retrospektywnych badań obserwacyjnych [259], [260], [261],

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



[262], [263], [264]-[266], [267], [268], [269], [270], [271], [309] z zastosowaniem buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie, które włączono do niniejszej analizy. Dodatkowo, w analizie klinicznej uwzględniono 20 badań RCT opisanych w przeglądzie systematycznym Mattick et al. 2014 [240]. W wyniku aktualizacji analizy klinicznej (Maj 2015 rok) zidentyfikowano te same referencje/badania, co w czasie przeszukania medycznych baz danych z dnia 16.08.2014 roku, dodatkowo zidentyfikowano 1 badanie o niższej wiarygodności [309].

14.2. Tabelaryczne zestawienie publikacji wykluczonych z analizy klinicznej

W analizie uwzględniono jedynie publikacje odnoszące się do wskazania rejestracyjnego dla produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) stosowanego w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie, względem wybranych komparatorów (technologii opcjonalnych): placebo, metadonu, buprenorfiny oraz publikacje odnoszące się do bezpośredniego porównania buprenorfiny z metadonem.

W analizie nie brano pod uwagę publikacji, w których połączenie buprenorfiny z naloksonem oraz wybrane komparatory (placebo, metadon, buprenorfina):

- porównywano z innymi komparatorami od tych uwzględnionych w analizie,
- podawano wraz z innymi lekami,
- stosowano w populacji dzieci poniżej 15. roku życia,
- podawano w innej postaci niż tabletki podjęzykowe np. dożylnie lub w formie roztworu,
- stosowano w ramach tylko detoksyfikacji osób uzależnionych,
- oceniano pod kątem właściwości farmakodynamicznych i/lub farmakokinetycznych,
- stosowano w terapii innych schorzeń np. bólu,
- testowano przy zastosowaniu modeli zwierzęcych.

W przypadku porównania buprenorfiny z metadonem uwzględniono jedynie opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne (RCT i non-RCT z grupą kontrolną), w których przeprowadzono bezpośrednie porównanie obu leków w analizowanym wskazaniu w zakresie klinicznie istotnych punktów końcowych takich jak np.: kontynuacja udziału w badaniu (retencja), stosowanie substancji uzależniających, jakość życia, profil bezpieczeństwa.

Spśród opracowań (badań) wtórnych wykluczono wszystkie publikacje, które nie miały formy meta-analizy, analizy zbiorczej, przeglądu systematycznego lub raportu HTA.

W tabeli poniżej przedstawiono jedynie publikacje wykluczone po analizie pełnej treści artykułów.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 265. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej dotyczących stosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) oraz komparatorów (placebo, metadon, buprenorfina) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie oraz bezpośredniego porównania buprenorfiny z metadonem.

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
Inne wskazanie (leczenie bólu)	[310] Ling et al. 2012
Inne wskazanie (detoksyfikacja)	[272] Brigham et al. 2007, [273] Collins et al. 2007, [313] Tang et al. 2006, [338] Renzelli et al. 2006
Inna droga podania buprenorfiny/naloksonu niż podjęzykowa	[311] Fudala et al. 1998, [312] Mendelson et al. 1999, [314] Stoller et al. 2001, [315] Comer et al. 2002, [316]-[317] badanie NCT00640835, [321]-[322] Comer et al. 2010, [323] Mendelson et al. 1997, [324] Mendelson et al. 1996, [325] Preston 1986, [326] Preston 1988, [423] Reeves et al. 2014
Stosowanie innych leków	[274] McNicol et al. 2008, [275] Gowing et al. 2010, [276] Gowing et al. 2009, [298] Bigelow et al. 1987, [308] Gowing et al. 2009
Terapia buprenorfiną (inne punkty końcowe)	[277] Gowing et al. 2009, [278] Whelan et al. 2012, [328] O'Connor et al. 2000, [363] Cavacuiti et al. 2003
Opracowanie (badanie) wtórne niebędące przeglądem systematycznym, meta-analizą, raportem HTA, analizą zbiorczą	[279] Van den Brink et al. 2006, [280] Yokell et al. 2011, [281] Metzger et al. 2010, [282] Metzger et al. 2010, [283] Pergolizzi et al. 2010, [284] Lobmaier et al. 2010, [285] Nicholls et al. 2010, [288] Wakhlu 2009, [286] Jones 2004, [287] Sullivan et al. 2008, [289] Kleber 2007, [290] Manlandro 2007, [291] Collins et al. 2007, [292] Fiellin et al. 2006, [293] Vocci et al. 2005, [294] Vocci et al. 2005, [295] Mendelson et al. 2003, [296] Walsh et al. 2003, [297] Tzschenke 2002, [299] Robinson 2006, [300] Law et al. 2004, [301] Van den Brink et al. 2003, [302] Fudala et al. 2004, [303] Wesson 2004, [304] Sporer 2004, [305] Johnson et al. 2003, [306] Gonzalez et al. 2002, [307] Johnson et al. 2000, [309] Cropsey et al. 2005, [327] Mendelson 1986, [333] Brak aurotów 2007, [334] Stock et al. 2004, [335] Gonzalez et al. 2004, [336] Mammen et al. 2009, [343] Bart et al. 2012, [344] Pecoraro et al. 2012, [422] Bowman et al. 2013
Inny temat (ocena częstości stosowania terapii zastępczej uzależnień w więzieniach w poszczególnych krajach, porównanie nieuzależnionych od opioidów z uzależnionymi leczonymi lub nieleczonymi w ramach terapii podtrzymującej, wspólnie podane wyniki, ale tylko 1 uczestnik stosował produkt łączony)	[329] Larney et al. 2009, [419] Petry et al. 2011, [420] Petry et al. 2013, [421] King et al. 2014
Brak pełnego tekstu i abstraktu opracowania (badania) wtórnego	[339] Ling et al. 1997, [340] Rawal 1996, [341] Fournier et al. 1988
Brak pełnego tekstu pierwotnego badania klinicznego	[330] Stoller et al. 1998, [331] Stoller et al. 1999, [332] Finch et al. 2007, [342] Brigham et al. 2004, Apelt et al. 2014, [440]
Publikacja nie jest badaniem pierwotnym (buprenorfina vs metadon)	[345] Reisinger 1994, [346] Mitchell et al. 2012, [348] Kelly et al. 2012, [364] Davies 2005, [365] Byrne et al. 2005, [366] Stimmel et al. 2005, [368] Winklbaur-Hausknost et al. 2013, [369] Newman 1994, [370] Michels et al. 2007,
Inny temat i punkty końcowe (buprenorfina vs metadon)	[347] Rengade et al. 2012, [349] Walsh et al. 1995, [350] Walsh et al. 1995, [351] Foltin et al. 1996, [352] Ponizovski et al. 2007, [353] Barrau et al. 2001, [354] Marzo et al. 2009, [355] Guichard et al. 2003, [356] Megarbane et al. 2010, [357] Gonzalez-Saiz et al. 2009, [358] Martin et al. 2011, [359] Romelsjo et al. 2010, [360] Lintzeris et al. 2006, [361] Lintzeris et al. 2007, [362] Giacomuzzi et al. 2006, [367] Quaglio et al. 2006, [371] O'Connor et al. 1998, [372] Carrieri et al. 2000, [373] Compton et al. 2001, [374] Compton et al. 2012, [375] Rohrmeister et al. 2001, [376] Lejeune et al. 2001, [377] Jones et al. 2005, [378] Jones et al. 2005, [379] Lejeune et al. 2006, [380] Fischer et al. 2006, [381] Ebner et al. 2007, [382] Binder et al. 2008, [383] Kakko et al. 2008, [384] Bakstad et al. 2009, [385] Whitham et al. 2010, [386] Jones et al. 2009, [387] Baewert et al. 2012, [388] Metz et al. 2011, [389] Hoflich et al. 2012, [390] Pritham et al. 2012, [391] Unger et al. 2011, [392] Lacroix et al. 2011, [393] Unger et al. 2011, [394] Jones et al. 2010, [395] Jones et al. 2011, [396] Athanasos et al. 2008, [397] Fanoe et al. 2007, [398] Wedam et al. 2007, [399] Anchersen et al. 2009, [400] Schwartz et al. 2009, [401] Soyka et al. 2008, [402] Loeber et al. 2008, [403] Jansson et al. 2011, [404] Soyka et al. 2011, [405] Rapeli et al. 2011, [406] Ridge et al. 2009, [407] Nava et al. 2008, [408] Madden et al. 2008, [409] Sacerdote et al. 2008, [410] Soyka et al. 2001, [411] Lenne et al. 2003, [412] Schindler et al. 2004, [413] Baewert et al. 2007, [414] Soyka et al. 2005, [415] Vestergaard et al. 2006, [416] Gerra et al. 2007, [417] Awgu et al. 2010, [418] Winstock et al. 2008, [424] Dehghani-Arani et al. 2013, [425] Gryczynski et al. 2013, [428] Fareed et al. 2013, [429] Fareed et al. 2013, [430] Stallvik et al. 2013
Produkt łączony buprenorfina/nalokson w postaci filmu	[431] Lund et al. 2013
Brak grupy kontrolnej (buprenorfina lub metadon)	[427] Nielsen et al. 2013
Analiza zbiorcza (buprenorfina vs metadon)	[426] Gryczynski et al. 2013

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



14.3. Charakterystyki Produktów Leczniczych

14.3.1. Charakterystyka technologii wnioskowanej – produkt leczniczy Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson)

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie karty Charakterystyki Produktu Leczniczego Suboxone® firmy *Reckitt Benckiser Pharmaceuticals* [194].

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki stosowane w leczeniu chorób układu nerwowego, leki stosowane w leczeniu uzależnień.

Kod ATC: N07BC51.

Mechanizm działania:

Buprenorfina jest częściowym agonistą/antagonistą receptorów opioidowych, wiążącym się z receptorami μ i κ (kappa) w mózgu. Jej aktywność w podtrzymującym leczeniu uzależnienia opioidowego jest przypisywana wolno odwracalnemu wiązaniu z receptorami μ , co w dłuższym czasie mogłoby zminimalizować potrzebę przyjmowania narkotyków przez uzależnionych pacjentów. Podczas badań farmakologii klinicznej, u osób uzależnionych od opioidów, obserwowano pułapowe agonistyczne efekty opioidowe. Nalokson jest antagonistą receptorów opioidowych μ . Nalokson podawany w zwykłych dawkach doustnie lub podjęzykowo pacjentom doświadczającym opioidowych objawów abstynencyjnych, wykazuje niewielki lub zerowy efekt farmakologiczny, z powodu jego prawie całkowitego metabolizmu pierwszego przejścia. Jednakże, w przypadku podawania dożylnego osobom uzależnionym od opioidów, obecność naloksonu w produkcie Suboxone® wywołuje wyraźne działanie antagonistyczne w stosunku do opioidów oraz zespołu abstynencyjnego, zniechęcając w ten sposób do dożylnego nadużywania produktu.

Postać farmaceutyczna:

Tabletki podjęzykowe.

Wskazania do stosowania:

Leczenie substytucyjne uzależnienia od narkotyków opioidowych, w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego. Celem dodania naloksonu jest zniechęcenie do używania leku dożylnie, niezgodnie z zaleceniami. Leczenie jest przeznaczone dla dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 15 lat, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie.

Dawkowanie i sposób podawania:

Leczenie musi się odbywać pod kontrolą lekarza mającego doświadczenie w leczeniu zależności/uzależnienia od opioidów.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Leczenie początkowe (wprowadzenie leku): Zalecana dawka początkowa u dorosłych i młodzieży powyżej 15 lat wynosi jedną do dwóch tabletek Suboxone® 2 mg/0,5 mg. W pierwszym dniu, zależnie od indywidualnych potrzeb pacjenta, można podać dodatkowo jedną do dwóch tabletek Suboxone® 2 mg/0,5.

Dostosowanie dawkowania i leczenie podtrzymujące: Po rozpoczęciu leczenia, w pierwszym dniu pacjenta należy ustabilizować, doprowadzając do osiągnięcia poziomu dawki podtrzymującej w ciągu kilku kolejnych dni poprzez stopniowe dostosowywanie dawki w oparciu o obserwację działania klinicznego u indywidualnego pacjenta. Dawkowanie dostosowuje się w zależności od stanu klinicznego i psychologicznego pacjenta i należy je prowadzić etapami po 2-8 mg. Nie należy przekraczać maksymalnej jednorazowej dawki dobowej wynoszącej 24 mg.

Zmniejszenie dawkowania i zakończenie leczenia: Po uzyskaniu zadowalającej stabilizacji, jeżeli pacjent wyraża zgodę, dawkowanie można stopniowo zmniejszać do mniejszej dawki podtrzymującej, a w niektórych przypadkach leczenie można przerwać. Dostępność tabletek podjęzykowych w dawkach po 2 mg/0,5 mg i 8 mg/2 mg umożliwia odpowiednie zmniejszanie dawkowania. W przypadku pacjentów mogących wymagać mniejszej dawki buprenorfiny, można zastosować buprenorfinę w dawce 0,4 mg. Pacjentów należy monitorować po zakończeniu leczenia z powodu ryzyka nawrotu uzależnienia.

Sposób podawania: Lekarze muszą ostrzec pacjentów, że podanie podjęzykowe jest jedyną skuteczną i bezpieczną drogą podawania tego produktu leczniczego. Tabletkę należy trzymać pod językiem do całkowitego rozpuszczenia. Pacjenci nie powinni połykać tabletki ani jeść i pić do momentu całkowitego rozpuszczenia tabletki. Dawkę przygotowuje się dobierając odpowiednią ilość tabletek podjęzykowych produktu Suboxone® 2 mg/0,5 mg i Suboxone® 8 mg/2 mg, które można przyjąć jednocześnie lub w dwóch porcjach; drugą porcję należy przyjąć bezpośrednio po rozpuszczeniu się pierwszej.

Przeciwwskazania:

- nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- ciężka niewydolność oddechowa,
- ciężka niewydolność wątroby,
- ostra choroba alkoholowa lub *delirium tremens*.

Działania niepożądane:

Informacje dotyczące działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego Suboxone® zostały szczegółowo omówione w rozdziale 7. niniejszego opracowania.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

RB Pharmaceuticals Limited; 103-105 Bath Road, Slough, Berkshire, SL1 3UH, UK

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

EU/1/06/359/001, EU/1/06/359/002, EU/1/06/359/003, EU/1/06/359/004

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:

26 września 2006/26 września 2011.

Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego:

10 września 2013.

14.3.2. Charakterystyka komparatora – produkt leczniczy Subutex® (buprenorfina)

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie karty Charakterystyki Produktu Leczniczego Subutex® firmy *Reckitt Benckiser Pharmaceuticals* [472].

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w uzależnieniu od opioidów.

Kod ATC: N07BC01.

Mechanizm działania:

Buprenorfina jest agonistą i antagonistą receptorów opioidowych, który wiąże się z receptorami opioidowymi μ i κ w mózgu. Działanie preparatu w leczeniu uzależnienia od opioidów jest wynikiem powoli odwracalnego wiązania z receptorami μ , co po dłuższym czasie może zminimalizować u uzależnionego pacjenta konieczność sięgania po narkotyki. Ze względu na właściwości częściowego agonisty receptorów opioidowych, depresyjny wpływ buprenorfiny jest ograniczony, szczególnie na serce i czynność oddechową, przez co ma ona szeroki margines bezpieczeństwa. Margines bezpieczeństwa może być zmniejszony jeśli jednocześnie stosuje się benzodiazepiny lub jeśli buprenorfina jest stosowana niezgodnie z przeznaczeniem.

Postać farmaceutyczna:

Tabletki podjęzykowe.

Wskazania do stosowania:

Leczenie substytucyjne uzależnienia od silnych opioidów w ramach kompleksowych programów leczniczych, obejmujących pomoc lekarską, społeczną i psychologiczną.

Dawkowanie i sposób podawania:

Dawkowanie początkowe: Dawka początkowa wynosi 0,8 do 4 mg raz na dobę. W przypadku pacjentów uzależnionych od opioidów, którzy nie zaprzestali ich przyjmowania: rozpoczynając leczenia

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



dawkę buprenorfiny należy podać co najmniej 4 godziny po ostatnim zażyciu opioidu, bądź po wystąpieniu pierwszych objawów odstawiennych; w przypadku pacjentów przyjmujących metadon: przed rozpoczęciem leczenia buprenorfiną należy zmniejszyć dawkę metadonu do maksymalnie 30 mg/dobę. Buprenorfina może przyspieszyć wystąpienie zespołu abstynencyjnego.

Dostosowanie dawki i dawka podtrzymująca: U każdego pacjenta dawkę preparatu należy dobierać indywidualnie. Dawka podtrzymująca będzie różnić się u poszczególnych pacjentów. Należy ją określić przez stopniowe zwiększanie dawki. Podaje się, że średnia dawka podtrzymująca wynosi 8 mg, ale niektórzy pacjenci wymagają stosowania dawki większej, przy czym maksymalna dopuszczalna dawka dobową to 16 mg. Dawkę dostosowuje się w zależności od stanu klinicznego oraz ogólnego zachowania pacjenta. Buprenorfinę, szczególnie na początku leczenia, należy wydawać pacjentowi codziennie. Dopiero po wyrównaniu stanu pacjenta można wydać zapas tabletek wystarczający na kilka dni leczenia. Jednakże zaleca się, aby liczba wydanych tabletek wystarczała maksymalnie na 7 dni leczenia.

Zmniejszenie dawki i zakończenie leczenia: Po osiągnięciu zadowalającego okresu stabilizacji można za zgodą pacjenta stopniowo zmniejszać dawkę buprenorfiny. W niektórych pomyślnie przebiegających przypadkach można przerwać stosowanie buprenorfiny. Dostępność tabletek podjęzykowych zawierających różną ilość buprenorfiny (0,4 mg, 2 mg i 8 mg) ułatwia zmniejszenie dawki. Po zakończeniu leczenia buprenorfiną pacjentów należy monitorować z powodu ryzyka nawrotu uzależnienia.

Przeciwwskazania:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- dzieci poniżej 15 lat,
- ciężka niewydolność oddechowa,
- ciężka niewydolność wątroby,
- ostry alkoholizm i majaczenie drżenne (*delirium tremens*),
- jednoczesne podawanie metadonu i leków przeciwbólowych pochodnych opioidów z grupy III.

Działania niepożądane:

Działania niepożądane związane ze stosowaniem preparatu przedstawiono dla poszczególnych układów. Działania niepożądane występujące: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), łącznie z pojedynczymi przypadkami:

- *zaburzenia psychiczne:* rzadko – omamy,
- *zaburzenia układu nerwowego:* często – beśsenność, bóle głowy, omdlenia, zawroty głowy,

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



- *zaburzenia naczyń*: często – niedociśnienie ortostatyczne,
- *zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia*: rzadko – depresja oddechowa,
- *zaburzenia żołądkowo-jelitowe*: często – zaparcia, nudności, wymioty,
- *zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*: często – osłabienie, senność, pocenie się.

Inne działania niepożądane stwierdzone po wprowadzeniu preparatu na rynek to:

- *zaburzenia układu immunologicznego*: reakcje nadwrażliwości, takie jak: wysypka, pokrzywka, świąd, skurcz oskrzeli, obrzęk naczynioruchowy, wstrząs anafilaktyczny,
- *zaburzenia wątroby i dróg żółciowych*.

W czasie stosowania zgodnego z zaleceniami: rzadko - zwiększenie aktywności aminotransferaz i zapalenie wątroby z żółtaczką zwykle przemijające bez powikłań.

W przypadkach nieprawidłowego, dożylnego podania preparatu, zgłaszano występowanie miejscowych reakcji, czasami septycznych, i potencjalnie poważnego ostrego zapalenia wątroby i zapalenia wsierdza.

U pacjentów w znacznym stopniu uzależnionych od narkotyków początkowe dawki buprenorfiny mogą powodować objawy odstawienne, podobne do występujących po podaniu naloksonu.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

RB Pharmaceuticals Limited; 103-105 Bath Road, Slough, Berkshire, SL1 3UH, UK

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

11904.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:

28 października 2005/18 listopada 2008.

14.3.3. Charakterystyka komparatora – produkt leczniczy Methadone Hydrochloride Molteni® (metadon)

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie karty Charakterystyki Produktu Leczniczego Methadone Hydrochloride Molteni® firmy Molteni Farmaceutici Polska Sp. z o.o. [473].

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w leczeniu uzależnień.

Kod ATC: N07BC02.

Mechanizm działania:

Metadon jest opioidowym środkiem przeciwbólowym, agonistą receptora opioidowego, oddziałującym

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



na ośrodkowy układ nerwowy (OUN) i na mięśnie gładkie jelit w sposób podobny do morfiny. Metadon powoduje zespół abstynencyjny podobny jak w przypadku morfiny, różniący się bardziej stopniowanym stadiem wstępnym, umiarkowanie dłuższym przebiegiem i mniej uporczywymi objawami. Podawanie doustne powoduje stopniowy okres wstępny, spadek maksymalnych poziomów i dłuższy okres działania analgetycznego, w porównaniu z morfiną.

Postać farmaceutyczna:

Syrop.

Wskazania do stosowania:

- leczenie opioidowego zespołu abstynencyjnego,
- **leczenie substytucyjne uzależnień od heroiny i morfiny (w ramach specjalnych programów leczenia substytucyjnego),**
- jako lek drugiego rzutu w zwalczaniu silnych bólów, zwłaszcza w chorobach nowotworowych i po operacjach chirurgicznych.

Dawkowanie i sposób podawania:

Dawka początkowa 15 do 20 mg chlorowodorku metadonu jest zazwyczaj wystarczająca dla zniesienia objawów abstynencyjnych. W przypadku pacjentów uzależnionych od dużych dawek narkotyków, konieczne mogą okazać się większe dawki. W leczeniu uzależnionych od heroiny i morfiny, dawkowanie należy skorelować z programem detoksykacji oraz dostosować do stopnia uzależnienia pacjenta. Syrop wyłącznie do podawania doustnego.

Przeciwwskazania:

- nadwrażliwość na metadon lub którąkolwiek substancję pomocniczą produktu,
- organiczne choroby serca,
- poważne zaburzenia czynności wątroby i nerek,
- niewyrównana cukrzyca,
- porfiria,
- okres karmienia piersią,
- ciąża,
- niedociśnienie,
- uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego i wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego,
- nasilone napady astmy oskrzelowej,
- niewydolność oddechowa i przewlekła obturacyjna choroba płuc,
- serce płucne,
- oligemia.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Działania niepożądane:

Najbardziej istotne działania niepożądane metadonu to: depresja oddechowa, zapaść krążeniowa, zatrzymanie oddechu, wstrząs i zatrzymanie serca.

Najczęściej obserwowanymi niepożądanymi reakcjami są: uczucie pustki w głowie, zawroty głowy, sedacja, nudności, pocenie się i niedociśnienie ortostatyczne.

Niektóre z tych działań, występujące częściej u pacjentów leczonych ambulatoryjnie, mogą zostać zmniejszone przez ułożenie pacjenta w pozycji leżącej.

Inne reakcje niepożądane to:

- ośrodkowy układ nerwowy: euforia, dysforia, bezsensowność, pobudzenie, dezorientacja, ból głowy, osłabienie,
- narząd wzroku: zwężenie źrenic, zaburzenia widzenia,
- układ oddechowy: depresja oddechowa,
- układ sercowo-naczyniowy: spadek ciśnienia krwi, tachykardia lub bradykardia, skurcze dodatkowe, krótkotrwała utrata przytomności i zaburzenia rytmu; po dużych dawkach mogą wystąpić częstoskurcze typu *torsade de pointes*,
- przewód pokarmowy: suchość ust, anoreksja, zaparcie i skurcze dróg żółciowych,
- alergia: świąd, pokrzywka, inne reakcje skórne, obrzęk i rzadziej pokrzywka krwotoczna,
- układ moczowo-płciowy: zatrzymanie moczu i trudności w oddawaniu moczu, działanie antydiuretyczne, zmniejszenie libido i (lub) impotencja.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

L.Molteni & C. dei F.lli Alitti Società di Esercizio S.p.A.; Strada Statale 67, Località Granatieri, 50018 Scandicci (Florencja), Włochy.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

R/7188 – opakowanie 5 ml, 10 ml, 20 ml; 7919-7920 – opakowanie 60 ml, 100 ml, 1000 ml.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:

19 czerwca 1997/29 września 1998/23 sierpnia 2002/14 października 2003/27 czerwca 2007.

Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego:

10 lipca 2008.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



14.4. Charakterystyka badań potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia meta-analizy

14.4.1. Produkt łączony buprenorfina/nalokson vs metadon (potencjalna możliwość przeprowadzenia meta-analizy)

W ramach przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano zarówno badania randomizowane (RCT) [3]-[5], [6], [7]-[8], [9]-[14], [15]-[16], [17]-[18], jak i badania nierandomizowane (non-RCT) [87], [88]. Potencjalne meta-analizy rozważano pomiędzy poszczególnymi badaniami RCT oraz poszczególnymi badaniami non-RCT.

Tabela 266. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych, dotyczących zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [3]-[5], [6], [7]-[8], [9]-[14], [15]-[16], [17]-[18] (badania RCT), [87], [88] (badania non-RCT).

Produkt łączony BUPRENORFINA/NALOKSON vs metadon						
Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena w skali Jadad
Badania randomizowane (RCT)						
[3] Kamien et al. 2008, [4] Branstetter et al. 2008, [5] Amass et al. 1999	RCT, podwójnie zamaskowane, podwójnie pozorowane (ang. <i>double-dummy</i>), jednoosrodkowe, w układzie równoległym, <i>non-inferiority</i> , podtyp IIA. Opublikowane.	Doroste osoby uzależnione od opioidów. Wiek: co najmniej 18 lat, średnia 37,2-40,3 (zależnie od grupy). <u>Zrandomizowani (populacja ITT)</u> N=268 Grupa badana I: buprenorfina/nalokson + placebo, N=82 Grupa badana II: buprenorfina/nalokson + placebo, N=58 Grupa kontrolna I: metadon + placebo, N=52 Grupa kontrolna II: metadon + placebo, N=76. <u>Ukończyli badanie</u> N=70 Grupa badana I: buprenorfina/nalokson + placebo, N=16 Grupa badana II: buprenorfina/nalokson + placebo, N=14	Grupa badana I: buprenorfina/nalokson w dawce 8 mg/dobę + 2 mg/dobę + placebo, Grupa badana II: buprenorfina/nalokson w dawce 16 mg/dobę + 4 mg/dobę + placebo, Grupa kontrolna I: metadon w dawce 45 mg/dobę + placebo, Grupa kontrolna II: metadon w dawce 90 mg/dobę + placebo. Faza indukcji trwała 2-3 dni; 3. dnia uczestnicy badania otrzymywali zaplanowane dawki leków. Grupy badane: W fazie indukcji 1. dzień 4 mg/dobę buprenorfiny + placebo, 2. dzień 8 mg/dobę buprenorfiny + placebo, 3. dzień i kolejne dni: grupa badana I - 8 mg/dobę buprenorfiny + 2 mg/dobę naloksonu + placebo, grupa badana II - 16 mg/dobę buprenorfiny + 4 mg/dobę naloksonu + placebo, Grupy kontrolne: 1. dzień 15 mg/dobę metadonu + placebo, w kolejnych dniach dawka metadonu rosła o 15 mg/dobę, do dawki 45 mg/dobę w grupie kontrolnej I osiągniętej w 3. dniu lub do dawki 90 mg/dobę w grupie kontrolnej II uzyskanej w 6. dniu; w następnym dniu uczestnicy badania	<ul style="list-style-type: none"> • czas trwania abstynencji w ciągu 17 tygodni badania, • odsetek uczestników w ośrodku badania, u których stwierdzono ujemne wyniki 12 kolejnych testów toksykologicznych na obecność opioidów, • odsetek uczestników badania, u których stwierdzono pomyślną indukcję leczenia (przyjęcie co najmniej 1 dawki leku w ciągu pierwszych co najmniej 6 dni), • odsetek uczestników badania stosujących się do zaleceń lekarskich, co mierzono za pomocą liczby dawek leku przyjętych przez każdą osobę, • odsetek uczestników badania stosujących zakazane narkotyki/ leki, inne niż narkotyki opioidowe, w trakcie badania, • odsetek uczestników badania kontynuujących terapię (retencja) od pierwszego dnia badania do przyjęcia ostatniej dawki leku, • odsetek uczestników, którzy ukończyli 	<ul style="list-style-type: none"> • 17 tygodni leczenia, • 17 tygodni obserwacji (po zakończeniu badania część uczestników kontynuowała leczenie). 	5/5

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Produkt łączony BUPRENORFINA/NALOKSON vs metadon						
Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena w skali Jadad
		Grupa kontrolna I: metadon + placebo, N=18 Grupa kontrolna II: metadon + placebo, N=22.	przyjmowali dawki metadonu wynoszące odpowiednio: 45 mg/dobę w grupie kontrolnej I i 90 mg/dobę w grupie kontrolnej II.	badanie, • zmiany w funkcjonowaniu uczestników badania oceniane w oparciu o wyniki wskaźnika nasilenia uzależnienia (ASI, ang. <i>Addiction Severity Index</i>) na zakończenie leczenia, • wpływ seksualnej, fizycznej lub emocjonalnej przemocy na funkcjonowanie uczestnika badania oceniany w oparciu o wskaźnik nasilenia uzależnienia (ASI), • profil bezpieczeństwa.		
[6] Kakko et al. 2007	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, <i>non-inferiority</i> , podtyp IIA. Opublikowane.	Doroste osoby uzależnione od heroiny. Wiek: ponad 20 lat. <u>Zrandomizowani (populacja ITT)</u> N=96 Grupa badana: buprenorfina/nalokson + placebo, N=48 Grupa kontrolna: metadon, N=48.	Grupa badana: buprenorfina/nalokson w dawce 16-32 mg/dobę (średnia dawka ± SD: 29,6 mg/dobę ± 4,7 mg/dobę; wysokość dawki buprenorfiny). Grupa kontrolna: metadon w dawce 70-120 mg/dobę (średnia dawka ± SD: 111,0 mg/dobę ± 11,7 mg/dobę w przypadku osób przeniesionych z leczenia produktem łączonym buprenorfina/nalokson na metadon oraz 110,0 mg/dobę ± 13,2 mg/dobę w przypadku uczestników leczonych od początku trwania badania metadonem). W fazie indukcji w ciągu pierwszych 2 dni zwiększano dawkę do uzyskania 16 mg/dobę buprenorfiny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem w grupie badanej, a w grupie kontrolnej dawkę zwiększano do osiągnięcia 70 mg/dobę metadonu w trakcie pierwszych 10 dni. W ciągu kolejnych 2 tygodni możliwe było zwiększenie dawki metadonu o 10 mg do uzyskania dawki 120 mg/dobę w ramach leczenia podtrzymującego lub wzrost dawki buprenorfiny o 8 mg do osiągnięcia dawki 32 mg/dobę w połączeniu buprenorfiny z naloksonem. Jeśli dawka 32 mg/dobę buprenorfiny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem była niewystarczająca uczestnik badania otrzymywał 50 mg/dobę metadonu 1 dzień po przyjęciu ostatniej dawki połączenia buprenorfiny z naloksonem, a następnie co drugi dzień dawkę metadonu zwiększano o 10 mg do uzyskania dawki 90 mg/dobę i z tą dawką kontynuowano terapię podtrzymującą.	• odsetek uczestników badania kontynuujących terapię (retencja), • nasilenie uzależnienia ocenione w oparciu o wskaźnik nasilenia uzależnienia (ASI), • odsetek próbek moczu niezawierających zakazanych opiatów, • wpływ płci, wieku, nasilenia lub czas trwania uzależnienia na przejście na leczenie metadonem, • profil bezpieczeństwa.	• 24 dni fazy podwójnie zamaskowanej i 6 miesięcy fazy pojedynczo zamaskowanej • 7 miesięcy obserwacji.	5/5
[7] Magura et al. 2009, [8] NCT00367302	RCT, brak zamaskowania, wieloośrodkowe, w układzie	Doroste osoby uzależnione od heroiny (skazane na karę więzienia). Wiek: 18-65 lat.	Grupa badana: buprenorfina/nalokson maksymalna dawka 32 mg/dobę, mediana: 12 mg/dobę (zakres: 4-20 mg/dobę; wysokość dawki buprenorfiny) Grupa kontrolna: metadon maksymalna dawka 70	• ukończenie leczenia w trakcie pobytu w więzieniu lub po wypuszczeniu na wolność, • zamiar kontynuacji leczenia po	• 3 miesiące leczenia, • 3 miesiące obserwacji.	2/5

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Produkt łączony BUPRENORFINA/NALOKSON vs metadon						
Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena w skali Jadad
	równoległym, <i>non-inferiority</i> , podtyp IIA. Opublikowane.	<u>Zrandomizowani (populacja ITT)</u> N=133 Grupa badana: buprenorfina/nalokson, N=77 Grupa kontrolna: metadon, N=56.	mg/dobę, mediana: 30 mg/dobę (zakres: 10-70 mg/dobę). Dawka początkowa metadonu wynosiła 20 mg/dobę, a w fazie leczenia podtrzymującego 30 mg/dobę i stopniowo była zwiększana do maksymalnej dawki 70 mg/dobę w miarę konieczności. Buprenorfinę w połączeniu z naloksonem stosowano zarówno w fazie indukcyjnej, jak i w fazie leczenia podtrzymującego. Pierwsza dawka buprenorfiny w produkcie łączonym buprenorfina/nalokson wyniosła 4 mg/dobę i mogła być zwiększona maksymalnie do dawki 8 mg/dobę. W ciągu kolejnych dni dawkę buprenorfiny w produkcie łączonym buprenorfina/nalokson zwiększano do maksymalnie 32 mg/dobę w miarę konieczności.	wypuszczeniu na wolność, • zgłoszenie się do ośrodka leczenia uzależnienia po wypuszczeniu na wolność, • ponowne skazanie na karę więzienia, • stosowanie zakazanych opiatów po wypuszczeniu na wolność, • ponowne aresztowanie, • waga zarzutów postawionych po ponownym aresztowaniu, • profil bezpieczeństwa.		
[9] Saxon et al. 2012, [10] Hser et al. 2014, [11] Potter et al. 2013, [12] Crist et al. 2013, [13] Clarke et al. 2014, [14] NCT00315341	RCT, prospektywne, otwarte, faza IV, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, (nie podano jakiego typu było to badanie <i>superiority/ non-inferiority</i>), podtyp IIA. Opublikowano.	Doroste osoby uzależnione od opioidów. Wiek: 18-68 lat. <u>Zrandomizowani (populacja ITT)</u> N=1 269 Grupa badana: buprenorfina/nalokson, N=740 Grupa kontrolna: metadon, N=529 <u>Badanie ukończyło</u> N=731 Grupa badana: buprenorfina/nalokson, N=340 Grupa kontrolna: metadon, N=391.	Grupa badana: buprenorfina/nalokson maksymalna dawka: 32 mg/dobę, średnia dawka ± SD: 22,1 mg/dobę ± 8,2 mg/dobę, mediana: 24 mg/dobę (wysokość dawki buprenorfiny), Grupa kontrolna: metadon średnia dawka ± SD: 93,2 mg/dobę ± 42,2 mg/dobę, mediana: 90 mg/dobę (nie ustalono górnej granicy dawki). Początkowa dawka buprenorfiny w produkcie łączonym buprenorfina/nalokson w grupie badanej wniosła 2-8 mg/dobę, z możliwości jej zwiększenia do 16 mg/dobę w przypadku utrzymywania się objawów odstawienia. W następnych daniach istniała możliwość zwiększenia dawki buprenorfiny w produkcie łączonym buprenorfina/nalokson do 32 mg/dobę. Maksymalna początkowa dawka metadonu w grupie kontrolnej wyniosła 30 mg/dobę, z możliwością jej zwiększenia do 40 mg/dobę. W kolejnych daniach dawkę zwiększano o 10 mg/dobę w razie konieczności.	• odsetek uczestników, którzy ukończyli badanie, • odsetek wydanych leków, • czas trwania leczenia (retencja), • profil bezpieczeństwa.	• 24 tygodnie leczenia, • 32 tygodnie obserwacji.	3/5
[15] Otiashvili et al. 2013, [16] NCT01131273	RCT, w układzie równoległym, otwarte, jednoośrodkowe, (nie podano jakiego typu było to badanie <i>superiority/ non-inferiority</i>), podtyp IIA. Opublikowano.	Doroste osoby uzależnione od opioidów. Wiek: ≥25 lat. <u>Zrandomizowani (populacja ITT)</u> N=80 Grupa badana: buprenorfina/nalokson, N=40 Grupa kontrolna: metadon, N=40. <u>Badanie ukończyło</u> N=68 Grupa badana: buprenorfina/nalokson, N=35	Grupa badana: buprenorfina/nalokson średnia dawka ± SD: 8,5 mg/dobę ± 3,5 mg/dobę (zakres: 4-16 mg/dobę) (wysokość dawki buprenorfiny), Grupa kontrolna: metadon średnia dawka ± SD: 39 mg/dobę ± 17,8 mg/dobę (zakres: 17-80 mg/dobę), w 6. tygodniu leczenia (brak danych dotyczących schematu podawania leków w trakcie badania).	• stosowanie opioidów oceniona w oparciu o liczbę pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu i zgłoszone przez uczestników (w ciągu ostatnich 7 dni), • odsetek uczestników kontynuujących leczenie (retencja), • odsetek uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu, • ocena nasilenia zachowań ryzykownych w skali RAB, • czas trwania leczenia,	• 12 tygodni leczenia, • 20 tygodni obserwacji.	3/5

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Produkt łączony BUPRENORFINA/NALOKSON vs metadon						
Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena w skali Jadad
		Grupa kontrolna: metadon, N=33.		<ul style="list-style-type: none"> liczba odbytych sesji poradnictwa, profil bezpieczeństwa. 		
[17] Neumann et al. 2013 [18] NCT00879996	RCT, otwarte, faza IV, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, (nie podano jakiego typu było to badanie superiority/ non-inferiority), podtyp IIA. Opublikowano.	<p>Dorośle osoby uzależnione od opioidów i z przewlekłym bólem.</p> <p>Wiek: ≥18 lat.</p> <p>Zrandomizowani (populacja ITT) N=54</p> <p>Grupa badana: buprenorfina/nalokson, N=26</p> <p>Grupa kontrolna: metadon, N=28.</p> <p><u>Badanie ukończyło</u> N=26</p> <p>Grupa badana: buprenorfina/nalokson, N=13</p> <p>Grupa kontrolna: metadon, N=13.</p>	<p>Grupa badana: buprenorfina/nalokson w dawce 4-16/1-4 mg/dobę, średnia dawka: 14,93 mg/dobę,</p> <p>Grupa kontrolna: metadon w dawce 10-60 mg/dobę, średnia dawka: 29,09 mg/dobę, w podzielonych dawkach 1-4x/dobę.</p> <p>Dawka początkowa buprenorfiny w produkcie łączonym buprenorfina/nalokson wyniosła 4 mg/dobę, w razie konieczności dawkę zwiększono o kolejne 2 mg/dobę po 2-4 godzinach. Pierwszego dnia dawka produktu łączonego buprenorfina/nalokson wyniosła 8/2 mg/dobę, 2. dnia – 12.3 mg/dobę, 3. dnia – 16/4 mg/dobę i dawkę tę kontynuowano w następnym dniu.</p> <p>Dawka początkowa metadonu wyniosła 10 mg/dobę, w razie konieczności dawkę zwiększono o kolejne 5 mg/dobę po 2-4 godzinach. W czasie kolejnych 5-10 dni dawka metadonu wynosiła 20 mg/dobę (5 mg x 4 dobe). W razie potrzeby zwiększono ją do 20-60 mg/dobę (w 3-4 dawkach).</p>	<ul style="list-style-type: none"> ocena nasilenia bólu w skali NRS, odsetek uczestników kontynuujących leczenia (retencja), odsetek uczestników, którzy ukończyli badanie, ocena funkcjonowania w skali NRS, stosowanie narkotyków/leków oceniona w oparciu o liczbę pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu i zgłoszone przez uczestników, <ul style="list-style-type: none"> stosowanie alkoholu, profil bezpieczeństwa. 	<ul style="list-style-type: none"> 24 tygodnie leczenia, 24 tygodnie obserwacji. 	3/5
Komentarz i podsumowanie badań RCT, dla których przeprowadzono meta-analizę						
[3]-[5] Kamien et al. 2008, [6] Kakko et al. 2007, [7]-[8] Magura et al. 2009, [9]-[14] Saxon et al. 2012, [15]-[16] Otiashvili et al. 2013, [17]-[18] Neumann et al. 2013	<p><u>Wszystkie badania przeprowadzono w układzie równoległym, były to badania podtypu IIA i zostały opublikowane.</u></p> <p><u>Badania podwójnie zamaskowane:</u></p> <p>Kamien 2008 [3]-[5], Kakko 2007 [6], Otiashvili 2013 [15]-[16], Neumann 2013 [17]-[18], otwarte:</p> <p>Magura 2009 [7]-[8], Saxon [9]-[14] 2012.</p> <p><u>Badania typu: non-inferiority:</u></p> <p>Kamien 2008 [3]-[5], Kakko 2007 [6], Magura 2009 [7]-[8], brak danych jakiego typu:</p> <p>Saxon 2012 [9]-[14],</p>	<p><u>We wszystkich badaniach uczestniczyły dorośle osoby uzależnione od opioidów:</u></p> <p>wiek ≥18 lat</p> <p>Kamien 2008 [3]-[5], Saxon 2012 [9]-[14], Neumann 2013 [17]-[18],</p> <p>wiek >20 lat</p> <p>Kakko 2007 [6],</p> <p>wiek 18-65 lat</p> <p>Magura 2009 [7]-[8],</p> <p>wiek ≥25 lat Otiashvili 2013 [15]-[16].</p> <p><u>Różnice między badaniami dotyczyły liczebności uczestników:</u></p> <p>N=268 Kamien 2008 [3]-[5], N=96 Kakko 2007 [6], N=133 Magura 2009 [7]-[8], N=1 269 Saxon 2012 [9]-[14],</p> <p>N=80 Otiashvili 2013 [15]-[16],</p> <p>N=54 Neumann 2013 [17]-</p>	<p><u>Badania z ustalonymi dawkami leków:</u></p> <p>Kamien 2008 [3]-[5]</p> <p>Grupa badana I: buprenorfina/nalokson 8 mg/dobę + 2 mg/dobę,</p> <p>Grupa badana II: buprenorfina/nalokson 16 mg/dobę + 4 mg/dobę,</p> <p>Grupa kontrolna I: metadon 45 mg/dobę,</p> <p>Grupa kontrolna II: metadon 90 mg/dobę.</p> <p><u>Badania, w których dawkę dopasowywano do potrzeb uczestników badania:</u></p> <p><u>Grupa badana: produkt łączony buprenorfina/nalokson (wysokość dawki buprenorfiny)</u></p> <p>średnia dawka ± SD: 29,6 mg/dobę ± 4,7 mg/dobę</p> <p>Kakko 2007 [6],</p> <p>średnia dawka ± SD: 22,1 mg/dobę ± 8,2 mg/dobę, mediana: 24 mg/dobę Saxon 2012 [9]-[14],</p> <p>mediana: 12 mg/dobę (zakres: 4-20 mg/dobę) Magura 2009 [7]-[8],</p> <p>średnia dawka ± SD: 8,5 mg/dobę ± 3,5 mg/dobę Otiashvili 2013 [15]-[16],</p> <p>średnia dawka: 14,93 mg/dobę Neumann 2013 [17]-[18].</p>	<p><u>Podobne punkty końcowe analizowano w badaniach:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek uczestników badania stosujących opioidy (Kamien 2008 [3]-[5]), stosowanie zakazanych opiatów po wypuszczeniu na wolność (Magura 2009 [7]-[8]), stosowanie opioidów (Otiashvili 2013 [15]-[16]), stosowanie leków/narkotyków (Neumann 2013 [17]-[18]), odsetek uczestników badania kontynuujących terapię od pierwszego dnia badania do przyjęcia ostatniej dawki leku (Kamien 2008 [3]-[5], Otiashvili 2013 [15]-[16], Neumann 2013 [17]-[18]), odsetek uczestników badania kontynuujących terapię (Kakko 2007 [6]), kontynuacja leczenia po wypuszczeniu na wolność (Magura 2009 [7]-[8]) odsetek uczestników, którzy ukończyli badanie (Kamien 2008 [3]-[5], Saxon 2012 [9]-[14], Otiashvili 2013 [15]-[16], Neumann 2013 [17]-[18]), ukończenie 	<p><u>Okres leczenia:</u></p> <p>3 miesiące Magura 2009 [7]-[8], 12 tygodni Otiashvili 2013 [15]-[16], 17 tygodni Kamien 2008 [3]-[5], 6 miesięcy Saxon 2012 [9]-[14], 24 tygodnie Neumann 2013 [17]-[18], 7 miesięcy Kakko 2007 [6].</p> <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <p>3 miesiące Magura 2009 [7]-[8], 17 tygodni Kamien 2008 [3]-[5], 20 tygodni Otiashvili 2013 [15]-[16], 24 tygodnie Neumann 2013 [17]-[18],</p>	<p><u>Ocena w skali Jadad:</u></p> <p>2 punkty: Magura 2009 [7]-[8], 3 punkty: Saxon 2012 [9]-[14], Otiashvili 2013 [15]-[16], Neumann 2013 [17]-[18], 5 punktów: Kamien 2008 [3]-[5], Kakko 2007 [6].</p> <p><u>Ocena w skali Jadad była podobna w badaniach:</u></p> <p>Magura 2009 [7]-[8], Saxon 2012</p>

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Produkt łączony BUPRENORFINA/NALOKSON vs metadon						
Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena w skali Jadad
	<p>Otiashvili 2013 [15]-[16], Neumann 2013 [17]-[18].</p> <p>Badania wieloośrodkowe: Kakko 2007 [6], Magura 2009 [7]-[8], Saxon 2012 [9]-[14], Neumann 2013 [17]-[18].</p> <p>Jednoośrodkowe: Kamien 2008 [3]-[5], Otiashvili 2013 [15]-[16].</p>	<p>[18].</p> <p>W badaniu Neumann 2013 [17]-[18] osoby z przewlekłym bólem.</p> <p>W badaniu Magura 2009 [7]-[8] uczestniczyły osoby skazane na karę więzienia.</p> <p><i>Zatem, w badaniach wszystkich badaniach populacja była jednorodna, ponieważ uczestniczyły dorosłe osoby uzależnione od opioidów, z wyjątkiem badania Neumann 2013 [17]-[18], w którym u uczestników badania współwystępował przewlekły ból, dlatego wykluczono możliwość przeprowadzenia meta-analizy wyników badania Neumann 2013 z pozostałymi badaniami.</i></p> <p><i>Różnica dotyczyła liczebności uczestników w poszczególnych badaniach, zatem wykluczono możliwość przeprowadzenia meta-analizy wyników badania Saxon 2012 [9]-[14] z pozostałymi badaniami.</i></p>	<p><i>Grupa kontrolna: metadon</i></p> <p>średnia dawka ± SD: 110,0 mg/dobę ± 13,2 mg/dobę Kakko 2007 [6], średnia dawka ± SD: 93,2 mg/dobę ± 42,2 mg/dobę, mediana: 90 mg/dobę Saxon 2012 [9]-[14], mediana: 30 mg/dobę (zakres: 10-70 mg/dobę) Magura 2009 [7]-[8], średnia dawka ± SD: 39 mg/dobę ± 17,8 mg/dobę Otiashvili 2013 [15]-[16], średnia dawka: 29,09 mg/dobę Neumann 2013 [17]-[18].</p> <p>Szybka (kilka dni) faza indukcji leków w badaniach: Kamien 2008 [3]-[5], Kakko 2007 [6], Magura 2009 [7]-[8], Saxon 2012 [9]-[14], Neumann 2013 [17]-[18], brak danych dotyczących schematu podawania leków w trakcie badania Otiashvili 2013 [15]-[16].</p> <p><i>Zatem, wykluczono możliwość przeprowadzenia meta-analizy wyników badania z ustalonymi dawkami leków (Kamien 2008 [3]-[5]) z wynikami badań, w których dawkę leków dostosowywano do indywidualnych potrzeb uczestników badań (Kakko 2007 [6], Magura 2009 [7]-[8], Saxon 2012 [9]-[14], Otiashvili 2013 [15]-[16], Neumann 2013 [17]-[18]).</i></p> <p><i>Podobne średnie/mediany dawki buprenorfiny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem stosowano w badaniach: Kakko 2007 [6], Saxon 2012 [9]-[14] (22,1-29,6 mg/dobę) oraz Magura 2009 [7]-[8], Otiashvili 2013 [15]-[16], Neumann 2013 [17]-[18] (8,5-14,93 mg/dobę).</i></p> <p><i>Podobne średnie/mediany dawki metadonu w badaniach: Kakko 2007 [6], Saxon 2012 [9]-[14] (93,2-110,0 mg/dobę) oraz Magura 2009 [7]-[8], Otiashvili 2013 [15]-[16], Neumann 2013 [17]-[18] (29,09-39 mg/dobę).</i></p>	<p>leczenia w trakcie pobytu w więzieniu i po wypuszczeniu na wolność (Magura 2009 [7]-[8]),</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiany w funkcjonowaniu uczestników badania, co oceniano w oparciu o wyniki wskaźnika nasilenia uzależnienia (ASI) na zakończenie leczenia (Kamien 2008 [3]-[5]), nasilenie uzależnienia ocenione w oparciu o wskaźnik nasilenia uzależnienia (ASI) (Kakko 2007 [6]), profil bezpieczeństwa (Kamien 2008 [3]-[5], Kakko 2007 [6], Magura 2009 [7]-[8], Saxon 2012 [9]-[14], Otiashvili 2013 [15]-[16], Neumann 2013 [17]-[18]). <p>Różne punkty końcowe analizowane w poszczególnych badaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> czas trwania abstynencji, odsetek uczestników badania, u których stwierdzono ujemne wyniki 12 kolejnych testów toksykologicznych moczu na obecność opiatów, odsetek uczestników badania, u których stwierdzono pomyślną indukcję leczenia, zdefiniowaną jako przyjęcie co najmniej 1 dawki leku w ciągu pierwszych co najmniej 6 dni, odsetek uczestników badania stosujących się do zaleceń leczenia, co mierzono za pomocą liczby dawek leku przyjętych przez każdego uczestnika, odsetek uczestników badania stosujących zakazane narkotyki, inne niż narkotyki opioidowe, wpływ seksualnej, fizycznej lub emocjonalnej przemocy na funkcjonowanie uczestnika badania oceniany w oparciu o wskaźnik nasilenia uzależnienia (ASI) (Kamien 2008 [3]-[5]), odsetek próbek moczu niezawierających zakazanych opiatów, wpływ płci, wieku, nasilenia lub czas trwania uzależnienia na przejście na leczenie metadonem (Kakko 2007 [6]), zgłoszenie się do ośrodka oferującego leczenie po wypuszczeniu na wolność, 	<p>7 miesięcy Kakko 2007 [6], 8 miesięcy Saxon 2012 [9]-[14].</p> <p><i>Zatem okres leczenia był podobny w badaniach: Magura 2009 [7]-[8], Kamien 2008 [3]-[5], Otiashvili 2013 [15]-[16] (3-4 miesiące), Saxon 2012 [9]-[14], Kakko 2007 [6], Neumann 2013 [17]-[18] (6-7 miesięcy).</i></p> <p><i>Okres obserwacji był podobny w badaniach: Magura 2009 [7]-[8], Kamien 2008 [3]-[5], Otiashvili 2013 [15]-[16] (3-4 miesiące), Saxon 2012 [9]-[14], Kakko 2007 [6], Neumann 2013 [17]-[18] (6-8 miesięcy).</i></p>	<p>[9]-[14], Otiashvili 2013 [15]-[16], Neumann 2013 [17]-[18] oraz w badaniach: Kamien 2008 [3]-[5], Kakko 2007 [6].</p>

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Produkt łączony BUPRENORFINA/NALOKSON vs metadon						
Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena w skali <i>Jada</i>
				ponowne uwięzienie, ponowne aresztowanie, waga zarzutów postawionych po ponownym aresztowaniu (Magura 2009 [7]-[8]), <ul style="list-style-type: none"> zmiany w stężeniu aminotransferazy alaninowej (ALT) i asparaginianowej (AST) w porównaniu do poziomu początkowego (Saxon 2012 [9]-[14]), ocena nasilenia zachowań ryzykownych w skali RAB, czas trwania leczenia, liczba odbytych sesji poradnictwa (Otishvili 2013 [15]-[16]), ocena nasilenia bólu w skali NRS, ocena funkcjonowania w skali NRS, stosowanie alkoholu (Neumann 2013 [17]-[18]). 		
<p style="text-align: center;">Podsumowując, ze względu na różnice w:</p> <ul style="list-style-type: none"> populacji uczestników badania (Neumann et al. 2013 [17]-[18] vs Kamien et al. 2008 [3]-[5], Kakko et al. 2007 [6], Magura et al. 2009 [7]-[8], Saxon et al. 2012 [9]-[14], Otishvili et al. 2013 [15]-[16]), wielkości populacji uczestników badania (Saxon et al. 2012 [9]-[14] vs Kamien et al. 2008 [3]-[5], Kakko et al. 2007 [6], Magura et al. 2009 [7]-[8], Otishvili et al. 2013 [15]-[16], Neumann et al. 2013 [17]-[18]), schemacie dawkowania leków: stosowanie ustalonych dawek (Kamien et al. 2008 [3]-[5]) lub dawek dostosowanych do potrzeb uczestników badania (Kakko et al. 2007 [6], Magura et al. 2009 [7]-[8], Saxon et al. 2012 [9]-[14], Otishvili et al. 2013 [15]-[16], Neumann et al. 2013 [17]-[18]) oraz różnic w ich wysokości: podobne dawki jedynie w badaniach: Saxon et al. 2012 [9]-[14] i Kakko et al. 2007 [6] oraz Magura et al. 2009 [7]-[8], Otishvili et al. 2013 [15]-[16], Neumann et al. 2013 [17]-[18], czasie trwania leczenia oraz obserwacji: podobny okres leczenia i obserwacji jedynie w badaniach: Kamien et al. 2008 [3]-[5], Magura et al. 2009 [7]-[8] i Otishvili et al. 2013 [15]-[16] oraz w badaniach: Saxon et al. 2012 [9]-[14], Kakko et al. 2007 [6], Neumann et al. 2013 [17]-[18], <ul style="list-style-type: none"> analizowanych punktach końcowych (różnice dotyczyły analizy odmiennych punktów końcowych lub ich definicji), <p style="text-align: center;">brak możliwości przeprowadzenia meta-analizy wyników uwzględnionych badań.</p>						
Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena w skali <i>NOS</i>
Badania nierandomizowane (non-RCT)						
[87] Rapeli et al. 2007	Otwarte, w układzie równoległym, jednośrodkowe, nie podano jakiego typu (<i>superiority/ non-inferiority</i>), podtyp IIC. Opublikowane.	Dorośli osoby uzależnione od opioidów. Wiek: 18-50 lat. Brak danych ilu uczestników zarejestrowano. <u>Ukończyli badanie</u> N=50 Grupa badana: buprenorfina/nalokson, N=17 Grupa kontrolna I: metadon, N=16 Grupa kontrolna II: brak leczenia, N=17.	Grupa badana: buprenorfina/nalokson średnia dawka 15,8 mg/dobę + 3,9 mg/dobę (SD: 3,2 mg/dobę + 0,8 mg/dobę, zakres: 8-24 mg/dobę + 2-6 mg/dobę), Grupa kontrolna I: metadon średnia dawka 53,4 mg/dobę (SD: 18,6 mg/dobę, zakres: 30-105 mg/dobę), Grupa kontrolna II: brak leczenia, (brak danych dotyczących schematu podawania leków w trakcie badania).	<ul style="list-style-type: none"> ocena zdolności poznawczych: uwagi, pamięci roboczej i pamięci werbalnej (zastosowano testy: TAP, LNS, PASAT, MPD, LM). 	<ul style="list-style-type: none"> 3 tygodnie leczenia, 3 tygodnie obserwacji. 	wiarygodne
[88] Rapeli et al. 2009	Otwarte, w układzie równoległym, jednośrodkowe, nie	Dorośli osoby uzależnione od opioidów oraz benzodiazepin. Wiek: 18-50 lat.	Grupa badana: buprenorfina/nalokson (brak danych dotyczących dawki dla naloksonu) 80% uczestników badania i buprenorfina 20%	<ul style="list-style-type: none"> ocena zdolności poznawczych: pamięci roboczej, pamięci werbalnej, konsolidacji pamięci 	<ul style="list-style-type: none"> 9 miesięcy leczenia, 9 miesięcy 	wiarygodne

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Produkt łączony BUPRENORFINA/NALOKSON vs metadon						
Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena w skali Jadad
	podano jakiego typu (<i>superiority/ non-inferiority</i>), podtyp IIC. Opublikowane.	<u>Zarejestrowano (populacja IIC)</u> N=69 Grupa badana: buprenorfina/nalokson, N=28 Grupa kontrolna I: metadon, N=22 Grupa kontrolna II: brak leczenia, N=19 <u>Ukończyli badanie</u> N=43 Grupa badana: buprenorfina/nalokson, N=15 Grupa kontrolna I: metadon, N=13 Grupa kontrolna II: brak leczenia, N=15.	uczestników badania Test I: średnia dawka buprenorfiny 17,3 mg/dobę (SD: 3,6 mg/dobę, zakres: 12-24 mg/dobę), średnia dawka benzodiazepin 27,7 mg/dobę (SD: 24,1 mg/dobę) Test II: średnia dawka buprenorfiny 22,7 mg/dobę (SD: 2,9 mg/dobę, zakres: 16-28 mg/dobę), średnia dawka benzodiazepin 21,0 mg/dobę (SD: 11,1 mg/dobę) Grupa kontrolna I: metadon Test I: średnia dawka metadonu 72,9 mg/dobę (SD: 35,2 mg/dobę, zakres: 35-150 mg/dobę), średnia dawka benzodiazepin 26,2 mg/dobę (SD: 18,5 mg/dobę), Test II: średnia dawka metadonu 125,7 mg/dobę (SD: 35,8 mg/dobę, zakres: 70-180 mg/dobę), średnia dawka benzodiazepin 26,5 mg/dobę (SD: 10,0 mg/dobę) Grupa kontrolna II: brak leczenia, (brak danych dotyczących schematu podawania leków w trakcie badania).	(zastosowano testy: LNS, PASAT, MPD, LM, MCC).	obserwacji.	
Komentarz i podsumowanie badań non-RCT, dla których przeprowadzono meta-analizę						
[87] Rapeli et al. 2007, [88] Rapeli et al. 2009	<u>Wszystkie badania przeprowadzono w układzie równoległym, były to badania podtypu IIC i zostały opublikowane. Badania otwarte:</u> Rapeli 2007 [87], Rapeli 2009 [88]. <u>brak danych jakiego typu było badanie:</u> Rapeli 2007 [87], Rapeli 2009 [88]. <u>Badania jednoosódkowe:</u> Rapeli 2007 [87], Rapeli 2009 [88].	<u>We wszystkich badaniach uczestniczyły dorosłe osoby uzależnione od opioidów:</u> wiek 18-50 lat Rapeli 2007 [87], Rapeli 2009 [88]. W badaniach Rapeli 2007 [87], Rapeli 2009 [88] uczestniczyły osoby dodatkowo uzależnione od benzodiazepin. Liczebność poszczególnych grup w obu badaniach była porównywalna (poniżej 30 osób w grupie). <i>Zatem, w obu badaniach populacja była jednorodna, ponieważ uczestniczyły w nich dorosłe osoby uzależnione od opioidów.</i>	<u>Badania, w których dawkę dopasowywano do potrzeb uczestników badania:</u> <i>Grupa badana: produkt łączony buprenorfina/nalokson</i> średnia dawka ± SD: 15,8 mg/dobę + 3,9 mg/dobę ± 3,2 mg/dobę + 0,8 mg/dobę (zakres: 8-24 mg/dobę + 2-6 mg/dobę) Rapeli 2007 [87], średnia dawka ± SD (wysokość dawki buprenorfiny): test I: 17,3 mg/dobę ± 3,6 mg/dobę (zakres: 12-24 mg/dobę), test II: 22,7 mg/dobę ± 2,9 mg/dobę (zakres: 16-28 mg/dobę) Rapeli 2009 [88]. <i>Grupa kontrolna: metadon</i> średnia dawka ± SD: 53,4 mg/dobę ± 18,6 mg/dobę (zakres: 30-105 mg/dobę) Rapeli 2007 [87], średnia dawka ± SD: test I: 72,9 mg/dobę ± 35,2 mg/dobę (zakres: 35-150 mg/dobę), test II: 125,7 mg/dobę ± 35,8 mg/dobę (zakres: 70-180 mg/dobę) Rapeli 2009 [88]. <u>Brak danych dotyczących schematu podawania leków w trakcie badania:</u> Rapeli 2007 [87], Rapeli 2009 [88]. <i>Podobne średnie/mediany dawki buprenorfiny w</i>	<u>Podobne punkty końcowe analizowano w badaniach:</u> • ocena zdolności poznawczych: uwagi, pamięci roboczej i pamięci werbalnej (Rapeli 2007 [87]), ocena zdolności poznawczych: pamięci roboczej, pamięci werbalnej, konsolidacji pamięci (Rapeli 2009 [88]). <i>W obu badaniach oceniano podobne punkty końcowe za pomocą tych samych testów.</i>	<u>Okres leczenia:</u> 3 tygodnie Rapeli 2007 [87], 9 miesięcy Rapeli 2009 [88]. <u>Okres obserwacji:</u> 3 tygodnie Rapeli 2007 [87], 9 miesięcy Rapeli 2009 [88]. <i>Znaczące różnice w czasie trwania leczenia i obserwacji.</i>	<u>Ocena w skali NCS - badania wiarygodne:</u> Rapeli 2007 [87], Rapeli 2009 [88].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Produkt łączony BUPRENORFINA/NALOKSON vs metadon						
Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena w skali Jadad
			połączeniu buprenorfiny z naloksonem stosowano w badaniach (12-17,3 mg/dobę): Rapeli 2007 [87], Rapeli 2009 [88] (test 1).			
Podsumowując, ze względu na duże różnice w czasie trwania leczenia oraz obserwacji (3 tygodnie vs 9 miesięcy) nie jest możliwe przeprowadzenie meta-analizy wyników obu badań [87] i [88].						

14.4.2. Produkt łączony buprenorfina/nalokson stosowany w różnych schematach terapeutycznych (potencjalna możliwość przeprowadzenia meta-analizy)

W ramach przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano badania RCT [19]-[30], [31]-[32], [33]-[40], [41]-[49], [50]-[51], [52]-[54], [55]-[57], [58], [59]-[60], [61]-[66], [67]-[68], [69]-[71], [72]-[74], [75]-[76], [77]-[78], [79], [80]-[81], [82]-[83], [84], [85]-[86] oraz 2 badania non-RCT [89], [90]. Potencjalną meta-analizę rozważano jedynie pomiędzy poszczególnymi badaniami RCT. Nie rozważano meta-analizy między badaniami non-RCT ze względu na zbyt duże różnice między nimi dotyczące: dawkowania buprenorfiny w produkcie łączonym buprenorfina/nalokson (8 mg/dobę lub 16 mg/dobę lub 32 mg/dobę [89] vs 12 mg/dobę [90]), układu badania (naprzemienny [89] vs równoległy [90]), czasu trwania leczenia i obserwacji (3 tygodnie (ogółem) [89] vs 14 tygodni w badaniu [90]) i analizowanych punktów końcowych (zdolności psychomotoryczne [89] vs skuteczność kliniczna [90]).

Tabela 267. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych, dotyczących zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [19]-[30], [31]-[32], [33]-[40], [41]-[49], [50]-[51], [52]-[54], [55]-[57], [58], [59]-[60], [61]-[66], [67]-[68], [69]-[71], [72]-[74], [75]-[76], [77]-[78], [79], [80]-[81], [82]-[83], [84], [85]-[86].

Produkt łączony BUPRENORFINA/NALOKSON w różnych schematach terapeutycznych						
Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat badania i schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena w skali Jadad
[20]-[35] badanie o akronimie POATS: [20] Weiss et al. 2010, [21] Weiss et al. 2011,	RCT, faza II, otwarte, wielośrodkowe, w układzie równoległym, nie podano jakiego typu (<i>superiority/non-inferiority</i>), podtyp IIA.	Dorosłe osoby uzależnione od opioidów. Wiek: co najmniej 18 lat. Zrandomizowani (populacja III) Faza I: N=653 Grupa badana: N=324 Grupa kontrolna: N=329	Schemat badania: Grupa badana: buprenorfina/nalokson (standardowe leczenie + poradnictwo dotyczące uzależnienia), Grupa kontrolna: buprenorfina/nalokson + (standardowe leczenie). Schemat dawkowania: Produkt łączony buprenorfina/nalokson w zakresie	• odsetek uczestników odnoszących sukces lub porażkę w leczeniu w fazie I badania (sukces zdefiniowano jako stosowanie opioidów co najwyżej 4 razy w miesiącu (zaczynając od 15. dnia terapii), 2 kolejne negatywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów (zaczynając od 15. dnia terapii), ukończenie 4-tygodniowego leczenia i 8-	• 4 tygodnie (faza I), 16 tygodni (faza II) leczenia, • 8 tygodni (faza I), 8 tygodni (faza II) do 3,5 roku obserwacji.	3/5

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Produkt łączony BUPRENORFINA/NALOKSON w różnych schematach terapeutycznych						
Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat badania i schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena w skali Jadad
<p>[22] Weiss et al. 2011, [23] Potter et al. 2010, [24]-[25] Upadhyay et al. 2010, [26] Dreifuss et al. 2013, [27] Nielsen et al. 2014, [28] Sparenborg et al. 2012, [29] Griffin et al. 2014, [30] McHugh et al. 2014, [31] Weiss et al. 2014, [32] McDermott et al. 2015, [33] Potter et al., 2015, [34]-[35] NCT00316277</p>	Opublikowane.	<p>Faza II N=360 Grupa badana: N=180 Grupa kontrolna: N=180.</p>	<p>dawkę 8-32 mg/dobę (wysokość dawki buprenorfiny). Większość uczestników badania otrzymało dawkę 12 mg/dobę buprenorfiny pierwszego dnia, a drugiego dnia – dawkę 16 mg/dobę, w ciągu kolejnych 14 dni dawkę dostosowywano do indywidualnych potrzeb uczestników. Możliwy zakres dawkowania buprenorfiny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem wyniósł 8-32 mg/dobę.</p>	<p>tygodniowego okresu obserwacji bez uczestniczenia w innym leczeniu uzależnienia (z wyjątkiem grup wsparcia), niedostarczenie 1 próbki moczu po 15. dniu terapii),</p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek uczestników, u których stwierdzono lub u których nie stwierdzono istotnej poprawy w fazie II badania (istotną poprawę zdefiniowano jako nie stosowanie opioidów w 12. tygodniu badania (ostatniego tygodnia stabilizacji leczenia połączeniem buprenorfiny z naloksonem) i przez co najmniej 2 z poprzednich 3 tygodni), • ocena nasilenia głodu narkotykowego (opiodowego) na podstawie wizualnej skali analogowej (ang. <i>Visual Analog Scales; VAS</i>), • ocena nasilenia bólu w oparciu o skalę pomiaru bólu (ang. <i>Brief Pain Inventory; BPI</i>), • ocena nasilenia depresji na podstawie skali pomiaru depresji (ang. <i>Beck Depression Inventory; BDI</i>), • ocena jakości życia w oparciu o kwestionariusz SF-36 (ang. <i>Short Form 36</i>), • morfologiczne i funkcjonalne zmiany w mózgu uczestników badania uzależnionych od opioidów przepisywanych na receptę, • profil bezpieczeństwa. 		
<p>[31] Amass et al. 2011, [32] NCT00604188</p>	<p>RCT, faza IV, podwójnie zamaskowane (faza indukcji), potem otwarte, prospektywne, wieloośrodkowe, międzynarodowe, w układzie równoległym, <i>non-inferiority</i>, podtyp IIA. Opublikowane.</p>	<p>Dorośle osoby i młodzież uzależnieni od opioidów. Wiek: co najmniej 15 lat. <u>Zrandomizowani:</u> <i>Populacja ITT N=187</i> Grupa badana: N=93, Grupa kontrolna: N=94, <i>Ukończyli badanie N=136</i> Grupa badana: N=66, Grupa kontrolna: N=70.</p>	<p><u>Schemat badania:</u> Grupa badana: bezpośrednia indukcja produktu łączonego buprenorfina/nalokson, Grupa kontrolna: pośrednia indukcja za pomocą buprenorfiny, potem przejście na produkt łączony buprenorfina/nalokson. <u>Schemat dawkowania:</u> Produkt łączony buprenorfina/nalokson w zakresie dawkę 8-24 mg/dobę (wysokość dawki buprenorfiny). Pierwszego dnia uczestnicy otrzymali dawkę 8 mg/dobę buprenorfiny lub buprenorfiny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem i placebo, drugiego dnia - dawkę 16 mg/dobę buprenorfiny lub buprenorfiny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem i placebo. Trzeciego dnia rozpoczęła się faza otwarta badania, w trakcie której otrzymali dawkę 16 mg/dobę buprenorfiny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem. W fazie otwartej</p>	<ul style="list-style-type: none"> • odsetek odpowiedzi na zastosowane leczenie (odsetek uczestników badania, którzy otrzymali zaplanowaną dawkę buprenorfiny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem wynoszącą 16 mg/dobę 3. dnia trwania badania), • odsetek uczestników badania, których wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów były negatywne, • odsetek uczestników badania, którzy zgłosili przyjmowanie heroiny w oparciu o skalę pomiaru stosowania substancji (ang. <i>Substance Use Inventory; SUI</i>), • ocenę objawów odstawienia uzyskaną w oparciu o subiektywną skalę objawów odstawienia (ang. <i>Subjective Opiate Withdrawal Scale; SOWS</i>), • ocenę objawów odstawienia osiągniętą na podstawie obiektywnej skali objawów 	<ul style="list-style-type: none"> • 28 dni (2 dni podwójnie zamaskowanej fazy indukcji, 26 dni fazy otwartej leczenia podtrzymującego) leczenia i obserwacji. 	5/5

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Produkt łączony BUPRENORFINA/NALOKSON w różnych schematach terapeutycznych						
Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat badania i schemat dawkowania	Oceniene punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena w skali Jadad
			badania (w dniach 4.-28.) uczestnicy otrzymywali buprenorfinę w połączeniu buprenorfiny z naloksonem w dawce od 8 mg/dobę do maksymalnej dawki 24 mg/dobę. Dawkę stopniowo zwiększano pod kontrolą lekarza o 2-8 mg/dobę.	<p>odstawienia (ang. <i>Objective Opiate Withdrawal Scale</i>: OOWS),</p> <ul style="list-style-type: none"> ocenę nasilenia objawów uzależnienia w oparciu o wskaźnik <i>ASJ-Lite</i>, wskaźnik oceny stosowania się do zaleceń (wskaźnik oszacowano jako stosunek liczby dni przyjmowania leku do liczby dni, w których lek powinien zostać przyjęty pomnożony przez 100), wskaźnik oceniający kontynuację leczenia (retencję; wskaźnik obliczono jako czas trwania terapii podzielony przez 28 i pomnożony przez 100), wysokość średniej dobowej dawki produktu łączonego buprenorfiny/nalokson, <ul style="list-style-type: none"> profil bezpieczeństwa. 		
<p>[33] Fiellin et al. 2006, [34] Sullivan et al. 2008, [35] Wang et al. 2010, [36] NCT00023283, [37] Barry et al. 2007, [38] Moore et al. 2007, [39] Fiellin et al. 2008, [40] Sullivan et al. 2010</p>	Badanie RCT, otwarte, w układzie równoległym, jednośrodkowe, podtyp IIA. Opublikowane.	<p>Dorosłe osoby uzależnione od opioidów. Wiek: co najmniej 18 lat. <u>Zrandomizowani (populacja ITT) N=166</u> Grupa I: N=54 Grupa II: N=56 Grupa III: N=56.</p>	<p><u>Schemat badania:</u> Grupa I: buprenorfina/nalokson, standardowe leczenie, leki wydawane 1xtydzień, Grupa II: buprenorfina/nalokson, standardowe leczenie, leki wydawane 3xtydzień, Grupa III: buprenorfina/nalokson, standardowe leczenie + sesje poradnictwa, leki wydawane 3xtydzień.</p> <p><u>Schemat dawkowania:</u> Średnia dawka buprenorfiny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem wyniosła 17,5±2,5 mg/dobę we wszystkich grupach (brak danych dla poszczególnych grup).</p> <p>W fazie leczenia podtrzymującego buprenorfinę w połączeniu buprenorfiny z naloksonem w postaci tabletki podjęzykowej stosowano w dawce 16 mg/dobę przez 24 tygodnie trwania badania. Możliwe było stopniowe zwiększenie dawki do 20 mg/dobę, a następnie do 24 mg/dobę w zależności od potrzeby.</p>	<ul style="list-style-type: none"> częstość stosowania opioidów zgłaszana przez uczestnika badania, odsetek próbek moczu bez śladów obecności opioidów, <ul style="list-style-type: none"> liczba tygodni trwania abstynencji od opioidów zgłaszana przez uczestnika badania (weryfikowana w oparciu o testy toksykologiczne moczu), odsetek uczestników badania kontynuujących leczenie (odsetek uczestników, których nie wycofano z badania, którzy nie opuścili więcej niż 7 dawek leków przez 7 dni lub nie opuścili więcej niż 3 sesji z zakresu poradnictwa), liczba dni badania, w których uczestnicy brali udział, odsetek próbek moczu bez śladów obecności kokainy, zadowolenie uczestnika badania z leczenia w oparciu o kwestionariusz w 12. tygodniu trwania badania, korzystanie z pomocy ośrodków podstawowej opieki zdrowotnej lub pomocy społecznej, <ul style="list-style-type: none"> przestrzeganie zaleceń dotyczących stosowania leków (w oparciu o dane pochodzące od pielęgniarek i kontrolę ilości leków), <ul style="list-style-type: none"> ocenę występowania zachowań zwiększających ryzyko zakażenia wirusem HIV na podstawie skali oceny ryzyka 	<ul style="list-style-type: none"> 24 tygodnie leczenia, 24 tygodnie, 2-5 roku w przypadku części uczestników (w ramach dodatkowej analizy). 	2/5

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Produkt łączony BUPRENORFINA/NALOKSON w różnych schematach terapeutycznych						
Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat badania i schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena w skali Jadad
				<p>zakażenia wirusem HIV/zachorowania na AIDS przed rozpoczęciem badania oraz w 12. i 24. tygodni trwania badania (ang. <i>AIDS/HIV Risk Inventory</i>; ARI),</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena wpływu wcześniejszego skazania na karę więzienia na skuteczność kliniczną leczenia połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ośrodku podstawowej opieki zdrowotnej, ocena wpływu wcześniejszego stosowania heroiny lub opioidów przepisywanych na receptę lub stosowania ich obu na skuteczność kliniczną leczenia połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ośrodku podstawowej opieki zdrowotnej, ocena wpływu wcześniejszego stosowania kokainy na skuteczność kliniczną leczenia połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ośrodku podstawowej opieki zdrowotnej. 		
<p>[41] Woody et al. 2008, [42] Warden et al. 2012, [43] Meade et al. 2010, [44] Subramaniam et al. 2011, [45] Chakrabarti et al. 2010, [46] Wilcox et al. 2012, [47] Wilcox et al. 2013, [48] Hill et al. 2013, [49] NCT00078130</p>	<p>RCT, otwarte, wieloośrodkowe, w układzie równoległym, nie podano jakiego typu (<i>superiority</i> czy <i>non-inferiority</i>), podtyp IIA. Opublikowane.</p>	<p>Młodzież uzależniona od opioidów. Wiek: 15-21 lat. <i>Zrandomizowani N=154</i> Grupa badana: N=74 Grupa kontrolna: N=80 <i>Populacja PP N=152</i> Grupa badana: N=74 Grupa kontrolna: N=78 <i>Ukończyli badanie N=68</i> Grupa badana: N=52 Grupa kontrolna: N=16.</p>	<p><u>Schemat badania:</u> Grupa badana: buprenorfina/nalokson, 12 tygodni leczenia, Grupa kontrolna: buprenorfina/nalokson, 14 dni detoksyfikacji. <u>Schemat dawkowania:</u> Grupa kontrolna: buprenorfina/nalokson w zakresie dawek: 2-14 mg/dobę (wysokość dawki buprenorfiny), Grupa badana: buprenorfina/nalokson w zakresie dawek: 2-24 mg/dobę (wysokość dawki buprenorfiny). Pierwsza dawka połączenia buprenorfiny z naloksonem wyniosła 2 mg/dobę + 0,5 mg/dobę, w razie konieczności dawka buprenorfiny w produkcie łączonym była zwiększana o 2-6 mg. W drugim dniu uczestnicy badania otrzymywali taką samą dawkę produktu łączonego buprenorfina/nalokson, jak pierwszego dnia, którą można było zmodyfikować w zależności od potrzeb (zmniejszyć lub zwiększyć) i ponownie dawkę buprenorfiny w produkcie łączonym można było zwiększyć o 2-6 mg w razie konieczności. Trzeciego dnia uczestnicy badania otrzymywali taką samą dawkę produktu łączonego buprenorfina/nalokson, jak drugiego dnia i ponownie dawkę buprenorfiny w produkcie łączonym można było zwiększyć w</p>	<ul style="list-style-type: none"> pozytywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów w 4., 8., 12. tygodniu, <ul style="list-style-type: none"> odpadnięcie z udziału w badaniu (nieprzyjęcie 3 kolejnych dawek leku w grupie I poddanej detoksyfikacji lub 7 dni w grupie II poddanej 12-tygodniowemu leczeniu, nieuczestniczenie w indywidualnej lub grupowej sesji terapeutycznej, trwającej co najmniej 30 minut, w ciągu 14 kolejnych dni, rejestracja w ramach innej terapii uzależnienia, wycofanie się z badania na własną prośbę, skazanie na karę więzienia lub zgon), stosowanie narkotyków zgłaszane przez uczestników badania, <ul style="list-style-type: none"> dożylne stosowanie narkotyków, rejestracja w innym leczeniu uzależnienia, <ul style="list-style-type: none"> stosowanie innych narkotyków, czynniki ryzyka odpadnięcia z udziału w badaniu, <ul style="list-style-type: none"> odsetek występowania ryzykownych zachowań seksualnych oraz związanych ze stosowaniem narkotyków i zakażeniem wirusem HIV i wpływ leczenia na ich występowanie, czynniki predykcyjne abstynencji. 	<ul style="list-style-type: none"> 12 tygodni leczenia 12 miesięcy obserwacji. 	3/5

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Produkt łączony BUPRENORFINA/NALOKSON w różnych schematach terapeutycznych						
Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat badania i schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena w skali Jadad
			razie konieczności. Uczestnicy badania z grupy kontrolnej otrzymywali maksymalnie 14 mg/dobę buprenorfiny w produkcie łączonym. Uczestnicy badania z grupy badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem otrzymywali maksymalnie 24 mg/dobę buprenorfiny przez 9 tygodni, a przez kolejne 3 tygodnie dawkę buprenorfiny w produkcie łączonym stopniowo zmniejszano.	<ul style="list-style-type: none"> czynniki predykcyjne wpływające na dawkowanie połączenia buprenorfiny z naloksonem, wpływ czynników kompensacyjnych na ryzyko odpadnięcia z udziału w badaniu, <ul style="list-style-type: none"> profil bezpieczeństwa. 		
[50] Bell et al. 2007, [51] Bell et al. 2008	RCT, otwarte, wielośrodkowe, w układzie równoległym, superiority, podtyp IIA. Opublikowane.	Dorośle osoby uzależnione od heroiny. Wiek: ponad 18 lat. Zrandomizowani (populacja ITT) N=125 Grupa badana: N=64 Grupa kontrolna: N=62 Populacja PP N=119 Grupa badana: N=61 Grupa kontrolna: N=58 Ukończyli badanie N=92 Grupa badana: N=49 Grupa kontrolna: N=43.	<p><u>Schemat badania:</u> Grupa badana: buprenorfina/nalokson, nadzorowane stosowanie leków w ośrodku, Grupa kontrolna: buprenorfina/nalokson, nienadzorowane stosowanie leków w warunkach domowych.</p> <p><u>Schemat dawkowania:</u> Grupa badana: produkt łączony buprenorfina/nalokson, średnia dawka buprenorfiny: 11 mg/dobę, Grupa kontrolna: produkt łączony buprenorfina/nalokson, średnia dawka buprenorfiny: 12 mg/dobę.</p> <p>Terapię rozpoczęto stosowaniem buprenorfiny, dopiero 8. dnia leczenia uczestnicy badania otrzymali połączenie buprenorfiny z naloksonem.</p>	<ul style="list-style-type: none"> kontynuacja leczenia (retencja) przez 3 miesiące, zmiany w stosowaniu heroiny w trakcie 3 miesięcy (stosowanie heroiny mierzono na podstawie liczbie dni, w czasie których uczestnicy badania stosowali heroinę i zgłosili to w ciągu ostatnich 4 tygodni (28 dni) oraz w skali oceniającej skuteczność leczenia uzależnienia od opiatów (ang. <i>Opiate Treatment Index; OTI</i>), wyniki weryfikowano w oparciu o dane uzyskane podczas badań próbek moczu na obecność zakazanych substancji), zmiany w stosowaniu innych, nieopioidowych narkotyków, <ul style="list-style-type: none"> jakość życia oceniano w oparciu o kwestionariusz WHOQoL BREF (ang. <i>World Health Organization Quality of Life-BREF</i>) i objawy psychologiczne oceniano w oparciu o skalę oceniającą nasilenie depresji, niepokoju i stresu (ang. <i>Depression, Anxiety and Stress Scales-21; DASS21</i>) zgłaszane w ciągu 3 miesięcy, stosowanie leków oraz dożylne stosowanie narkotyków, <ul style="list-style-type: none"> profil bezpieczeństwa. 	<ul style="list-style-type: none"> 13 tygodni leczenia, 6 miesięcy obserwacji. 	3/5
[52] Amass et al. 2001, [53] Amass et al. 1999, [54] NCT00000327	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie naprzemiennym, jednośrodkowe, nie podano jakiego typu (superiority czy non-inferiority), podtyp IIA. Opublikowane.	Dorośle osoby uzależnione od opioidów. Wiek: co najmniej 18 lat. Zrandomizowani N=46 Ukończyli badanie N=24 Brak danych dotyczących liczebności poszczególnych grup.	<p><u>Schemat badania:</u> Grupa I: buprenorfina/nalokson, leki wydawane i przyjmowane codziennie w ośrodku w dawce 8 mg/dobę + 2 mg/dobę Grupa II: buprenorfina/nalokson, leki wydawane i przyjmowane 3xtydzień w ośrodku w dawkach: 16 mg/dobę + 4 mg/dobę w poniedziałki i środy lub 24 mg/dobę + 6 mg/dobę w piątki, Grupa III: buprenorfina/nalokson, leki wydawane 3xtydzień, przyjmowane w ośrodku i w domu w dawce 8 mg/dobę + 2 mg/dobę.</p>	<ul style="list-style-type: none"> odsetek uczestników, których utracono z badania (osoby, które przerwały leczenie w trakcie 16-dniowej fazy wstępnej), odsetek uczestników, którzy nie ukończyli leczenia (osoby, które ukończyły fazę wstępną badania, ale przerwali leczenie podczas ekspozycji na 1 z 3 schematów dawkowania leku), odsetek uczestników, którzy ukończyli leczenie (osoby, które ukończyły całe badanie). 	<ul style="list-style-type: none"> 11 tygodni leczenia, 11 tygodni obserwacji. 	3/5

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Produkt łączony BUPRENORFINA/NALOKSON w różnych schematach terapeutycznych						
Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat badania i schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena w skali Jadad
			<p><u>Schemat dawkowania:</u> Grupa I: produkt łączony buprenorfina/nalokson w dawce 8 mg/dobę + 2 mg/dobę, Grupa II: produkt łączony buprenorfina/nalokson w dawce 16 mg/dobę + 4 mg/dobę w poniedziałki i środy i w dawce 24 mg/dobę + 6 mg/dobę w piątki, Grupa III: produkt łączony buprenorfina/nalokson w dawce 8 mg/dobę + 2 mg/dobę. Wszystkich uczestników badania poddano szybkiej 2-dniowej fazie indukcji leczenia. Pierwszego dnia uczestnicy badania otrzymali 1 mL podjęzykowego roztworu zawierającego 2 mg/dobę buprenorfiny. Drugiego dnia uczestnicy otrzymali 1 tabletkę podjęzykową zawierającą 8 mg/dobę buprenorfiny. Trzeciego dnia leczenia uczestnicy badania otrzymali połączenie buprenorfiny z naloksonem w postaci tabletki podjęzykowej zawierającej 8 mg/dobę buprenorfiny + 2 mg/dobę naloksonu i kontynuowali terapię przez 14 dni (do 16. dnia terapii) w celu stabilizacji uczestników. W 17. dniu trwania badania uczestników przydzielono do 1 z 3 grup, leczenie w ramach poszczególnych schematów dawkowania trwało 21 dni.</p>			
<p>[55] Amass et al. 2000, [56] Kamien et al. 1998, [57] NCT00000326</p>	<p>RCT, podwójnie zamaskowane, jednoośrodkowe, w układzie naprzemiennym, nie podano jakiego typu (<i>superiority czy non-inferiority</i>), podtyp IIA. Opublikowane.</p>	<p>Dorosłe osoby uzależnione od opioidów. Wiek: co najmniej 18 lat. Zrandomizowani N=47 Ukończyli badanie N=14 Brak danych dotyczących liczebności poszczególnych grup.</p>	<p><u>Schemat badania:</u> Grupa I: buprenorfina/nalokson, codzienne wydawanie leku w ośrodku w dawce 8 mg/ 24 godziny, Grupa II: buprenorfina/nalokson, lek wydawany co 2 dzień w ośrodku w dawce 8 mg/ 24 godziny, Grupa III: buprenorfina/nalokson, lek wydawany co 2 dzień w ośrodku w dawce 16 mg/ 48 godzin. <u>Schemat dawkowania:</u> Grupa I: produkt łączony buprenorfina/nalokson w dawce 8 mg/ 24 godziny, Grupa II: produkt łączony buprenorfina/nalokson w dawce 8 mg/ 48 godziny, Grupa III: produkt łączony buprenorfina/nalokson w dawce 16 mg/ 48 godzin. Badanie rozpoczęło się 2-dniową fazą szybkiej indukcji leczenia, pierwszego dnia uczestnicy badania otrzymali dawkę 4 mg/dobę buprenorfiny + 1 mg/dobę naloksonu w postaci tabletek podjęzykowych. Drugiego dnia uczestnicy otrzymali dawkę 4 mg/dobę buprenorfiny + 2 mg/dobę naloksonu. Z powodu skarg na wciąż odczuwane</p>	<ul style="list-style-type: none"> • odsetek uczestników, których utracono z badania (osoby, które przerwały leczenie w trakcie 16-dniowej fazy wstępnej), • odsetek uczestników, którzy nie ukończyli leczenia (osoby, które ukończyły fazę wstępną badania, ale przerwały leczenie podczas ekspozycji na 1 z 3 schematów dawkowania leku), • odsetek uczestników, którzy ukończyli leczenie (osoby, które ukończyły całe badanie). 	<ul style="list-style-type: none"> • 11 tygodni leczenia, • 11 tygodni obserwacji. 	4/5

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Produkt łączony BUPRENORFINA/NALOKSON w różnych schematach terapeutycznych						
Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat badania i schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena w skali Jadad
			objawy odstawienia 2. dnia fazy indukcji, w przypadku kolejnych 18 uczestników badania zmieniono procedurę i zastosowano w fazie indukcji buprenorfinę. W ciągu kolejnych 14 dni (3.-16. dzień trwania badania) uczestnicy badania otrzymywali dawki produktu łączonego buprenorfina/nalokson w określonej w badaniu wysokości.			
[58] Gunderson et al. 2010	RCT, otwarte, w układzie równoległym, jednoośrodkowe, <i>non-inferiority</i> , podtyp IIA. Opublikowane.	Doroste osoby uzależnione od opioidów. Wiek: co najmniej 18 lat. <i>Zrandomizowani N=20</i> Grupa badana: N=10 Grupa kontrolna: N=10.	<u>Schemat badania:</u> Grupa badana: buprenorfina/nalokson, leki wydawane i przyjmowane pod nadzorem w ośrodku, Grupa kontrolna: buprenorfina/nalokson, leki wydawane w ośrodku i przyjmowane w domu. <u>Schemat dawkowania:</u> Produkt łączony buprenorfina/nalokson w dawce w zakresie 12-16 mg/dobę (większość uczestników badania), maksymalna dawka 32 mg/dobę (wysokość dawki buprenorfiny). Fazę indukcji rozpoczynano 1-2 tabletkami połączenia buprenorfiny z naloksonem w dawce 2 mg/ 0,5 mg, możliwe było zwiększenie dawki leku, w razie konieczności. Pierwszego dnia badania większość uczestników przyjmowało dawki leku w zakresie 12-16 mg/dobę, maksymalną dopuszczalną dawką leku było 32 mg/dobę (wysokość dawki buprenorfiny).	<ul style="list-style-type: none"> • pomyślne przejście fazy indukcji (kontynuacja leczenia połączeniem buprenorfiny z naloksonem, zakończone wycofaniem się z udziału w badaniu po ustąpieniu objawów odstawienia (wystąpienie 2 kolejnych dni bez objawów odstawienia, czyli uzyskanie oceny wynoszącej poniżej 10 w skali SOWS)), • wydłużone w czasie odstawienie opioidów (uzyskanie co najmniej 10 w skali SOWS w ciągu 2 dni po rozpoczęciu leczenia połączeniem buprenorfiny z naloksonem), • kliniczna stabilizacja (kontynuacja leczenia połączeniem buprenorfiny z naloksonem, negatywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność zakazanych opioidów oraz informacje własne uczestników badania odnośnie do stosowania zakazanych opioidów w trakcie ostatnich 2 tygodni terapii). 	<ul style="list-style-type: none"> • 12 tygodni leczenia, • 12 tygodni obserwacji. 	2/5
[59] Bickel et al. 2008, [60] NCT00929253	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, jednoośrodkowe, (nie podano jakiego typu <i>superiority</i> czy <i>non-inferiority</i>), podtyp IIA. Opublikowane.	Doroste osoby uzależnione od opioidów. Wiek: co najmniej 18 lat. <i>Zrandomizowani N=181</i> <i>Populacja PP N=135</i> Grupa I: N=45, Grupa II: N=45, Grupa III: N=45.	<u>Schemat badania:</u> Grupa I: buprenorfina/nalokson (standardowe sesje), Grupa II: buprenorfina/nalokson (sesje terapeutyczne z użyciem programu komputerowego), Grupa III: buprenorfina/nalokson (sesje terapeutyczne z terapeutą). <u>Schemat dawkowania:</u> Produkt łączony buprenorfina/nalokson w dawkach 6, 12, 18 mg/dobę w fazie leczenia podtrzymującego (wysokość dawki buprenorfiny, dawkę można było zmodyfikować zależnie od potrzeb uczestników badania). Badanie obejmowało 3 fazy leczenia: fazę indukcji (6-10 dni), fazę leczenia podtrzymującego (23 tygodnie), fazę odstawienia (9 tygodni). Pierwszego dnia fazy indukcji uczestnicy badania otrzymali 6 mg/dobę buprenorfiny, a drugiego dnia	<ul style="list-style-type: none"> • kontynuacja abstynencji od opioidów i kokainy (tydzień abstynencji od opioidów i kokainy zdefiniowano jako 3 kolejne negatywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność śladów opioidów lub kokainy), • odsetek wyników zaplanowanych testów toksykologicznych moczu sklasyfikowanych jako negatywne lub brakujące, • kontynuacja leczenia (retencja; odsetek uczestników, którzy kontynuowali leczenie w fazie podtrzymującej badania; przerwanie leczenia w fazie podtrzymującej zdefiniowano jako przerwanie leczenia w fazie podtrzymującej lub opuszczenie 3 kolejnych dawek leku), • ocena nasilenia uzależnienia w oparciu o skalę ASI, • ocena więzi uczestnika badania z terapeutą w 	<ul style="list-style-type: none"> • 23 tygodnie leczenia, • 32 tygodnie obserwacji. 	3/5

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Produkt łączony BUPRENORFINA/NALOKSON w różnych schematach terapeutycznych						
Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat badania i schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena w skali Jadad
			12 mg/dobę. Trzeciego dnia i w kolejnych dniach fazy indukcji oraz fazy leczenia podtrzymującego uczestnicy badania otrzymali dawkę podtrzymującą buprenorfiny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem wynoszącą 6, 12 lub 18 mg/dobę (istniała możliwość dostosowania dawki do potrzeb uczestnika). Dawki leków stopniowo zmniejszono w 9-tygodniowym okresie odstawienia.	oparciu o kwestionariusz HAQ-P (ang. <i>Helping Alliance Questionnaire – Patient Version</i>), • czas trwania sesji terapeutycznych uczestnika z terapeutą.		
[61] Ling et al. 2009, [62] Hillhouse et al. 2011, [63] Back et al. 2011, [64] Barbosa-Leiker et al. 2014, [65] McPherson et al. 2013, [66] NCT00078117	RCT, otwarte, w układzie równoległym, wielośrodkowe, nie podano jakiego typu (<i>superiority czy non-inferiority</i>), podtyp IIA. Opublikowane.	Dorośle osoby i młodzieży uzależnieni od opioidów. Wiek: co najmniej 15 lat. <i>Zarejestrowani N=748</i> <i>Zrandomizowani N=516</i> Grupa badana: N=255 Grupa kontrolna: N=261, <i>Ukończyli badanie N=374</i> Grupa badana: N=202 Grupa kontrolna: N=172.	<u>Schemat badania:</u> Grupa badana: buprenorfina/nalokson, 7 dni zmniejszania dawki, Grupa kontrolna: buprenorfina/nalokson, 28 dni zmniejszania dawki. <u>Schemat dawkowania:</u> Produkt łączony buprenorfina/nalokson w dawce w zakresie 8-24 mg/dobę, stabilizacja do dawki: 8, 16 lub 24 mg/dobę (wysokość dawki buprenorfiny). Faza indukcji trwała pierwsze 3 dni badania. Pierwsza dawka buprenorfiny w produkcie łączonym wyniosła 2 lub 4 mg/dobę, dawkę początkową dostosowywano do potrzeb uczestników. Maksymalna dawka buprenorfiny w produkcie łączonym wyniosła pierwszego dnia wyniosła 8 mg/dobę, drugiego dnia 12 mg/dobę, a trzeciego dnia 16 mg/dobę. Dawka buprenorfiny w produkcie łączonym wyniosła mogła zostać zwiększona o 4 mg/dobę. Zakres przyjmowanych dawek buprenorfiny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem wyniósł 8-24 mg/dobę.	• odsetek uczestników badania w każdej grupie, którzy ukończyli fazę zmniejszania dawki, i których wyniki testów toksykologicznych moczu były negatywne w odniesieniu do obecności zakazanych opioidów na zakończenie badania oraz 1 i 3 miesiące później, • stosowanie narkotyków/ leków, • ocena nasilenia objawów odstawienia, • liczba dodatkowych leków stosowanych w celu leczenia objawów odstawienia, • ocena nasilenia głodu narkotykowego, • ocena zadowolenia z leczenia, • różnice w uzależnieniu od opioidów między płciami.	• 28 dni leczenia, • 3 miesiące obserwacji.	2/5
[67] Miotto et al. 2012, [68] Cunningham-Rathner et al. 2001	RCT, otwarte, wielośrodkowe, w układzie równoległym, nie podano jakiego typu (<i>superiority czy non-inferiority</i>), podtyp IIA. Opublikowane.	Dorośle osoby uzależnione od opioidów. Wiek: średnia 34-36 lat. <i>Zrandomizowani N=94</i> Grupa I: N=28, Grupa II: N=33, Grupa III: N=33. <i>Ukończyli badanie N=24</i> Grupa I: N=2, Grupa II: N=12, Grupa III: N=10.	<u>Schemat badania:</u> Grupa I: buprenorfina/nalokson, leczenie w standardowym programie leczenia uzależnienia, Grupa II: buprenorfina/nalokson, leczenie w programie zapobiegania nawrotowi uzależnienia uwzględniającemu dodatkowe wsparcie psychoterapeutyczne, Grupa III: buprenorfina/nalokson, leczenie uzależnienia w prywatnym, specjalistycznym ośrodku leczenia uzależnienia. <u>Schemat dawkowania:</u> Produkt łączony buprenorfina/nalokson w dawce początkowej od 2, 4 lub 8 mg buprenorfiny pierwszego dnia, uzupełnionej później o dawkę 8 mg. Dawkę zwiększano w kolejnych dniach w miarę potrzeb uczestników do dawki maksymalnej 24 mg/dobę.	• odsetek uczestników badania kontynuujących terapię w poszczególnych grupach (retencja) w 9. i 20. tygodniu, • czas trwania leczenia, • odsetek pacjentów, którzy ukończyli leczenie, • stosowanie opioidów w 9. i 20. tygodniu ocena za pomocą wskaźnika skuteczności leczenia (proporcja negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność substancji zakazanych względem wszystkich testów), • średnia dawka produktu łączonego buprenorfina/nalokson, • liczba odbytych sesji terapeutycznych, • czas trwania odbytych sesji terapeutycznych.	• 52 tygodnie leczenia, • 52 tygodnie obserwacji.	3/5

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Produkt łączony BUPRENORFINA/NALOKSON w różnych schematach terapeutycznych						
Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat badania i schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena w skali Jadad
[69] Blondell et al. 2010, [70]-[71] NCT00552578	RCT, otwarte, w układzie równoległym, jednośrodkowe, superiority, podtyp IIA. Opublikowane.	Dorośle osoby uzależnione od opioidów stosowanych w leczeniu przewlekłego bólu (niezwiązanego z nowotworem). Wiek: co najmniej 18 lat. Zrandomizowani N=12 Grupa badana: N=6 Grupa kontrolna: N=6 Ukończyli badanie (Populacja PP) N=10 Grupa badana: N=5 Grupa kontrolna: N=5.	Schemat badania: Grupa badana: buprenorfina/nalokson, stała dawka, Grupa kontrolna: buprenorfina/nalokson, zmniejszana dawka. Schemat dawkowania: Produkt łączony buprenorfina/nalokson – maksymalna dopuszczalna dawka 16 mg/dobę (wysokość dawki buprenorfiny). Pierwsza dawka buprenorfiny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem wyniosła 4 mg/dobę. Kolejne dawki buprenorfiny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem wynoszące 2 mg podawano co 2 godziny, aż do ustąpienia objawów odstawienia. Drugiego dnia badania lek podano w dwóch podzielonych dawkach w celu redukcji bólu do nasilenia tolerowanego przez uczestnika i określenie stabilnej dawki buprenorfiny w połączeniu z naloksonem (wynoszącej zwykle 6-8 mg/dobę + 1,5-2,0 mg/dobę).	<ul style="list-style-type: none"> ukończenie badania, rozpoczęcie terapii behawioralnej z udziałem psychiatry, psychologa lub dyplomowanego doradcy zajmującego się uzależnieniami, liczba dni, w czasie których spożywano alkohol, liczba dni, w czasie których stosowano leki/narkotyki, liczba pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu, ocena nasilenia bólu, ogólne codzienne funkcjonowanie uczestnika badania, profil bezpieczeństwa. 	<ul style="list-style-type: none"> 6 miesięcy leczenia, 6 miesięcy obserwacji. 	3/5
[72] Lucas et al. 2012, [73] Sugarman et al. 2011, [79] Lucas et al. 2014, [74] NCT00270257	RCT, faza III, otwarte, wielośrodkowe, w układzie równoległym, nie podano jakiego typu (superiority lub non-inferiority), podtyp IIA. Opublikowane.	Dorośle osoby uzależnione od opioidów. Wiek: co najmniej 18 lat. Zarejestrowani N=150 Grupa badana: N=73 Grupa kontrolna: N=77.	Schemat badania: Grupa badana: buprenorfina/nalokson, krótkotrwałe leczenie uzależnienia (18 dni lub w oparciu o decyzję badacza), Grupa kontrolna: buprenorfina/nalokson, długotrwałe leczenie uzależnienia (52 tygodnie). Schemat dawkowania: Faza indukcji: mediana dawki produktu łączonego buprenorfiny/nalokson (wysokość dawki buprenorfiny): 1. dzień: 8 mg/dobę (zakres międzykwartylowy: 8-8 mg/dobę), 2. dzień – 16 mg/dobę (zakres międzykwartylowy: 12-16 mg/dobę), 3. dzień – 20 mg/dobę (zakres międzykwartylowy: 16-24 mg/dobę). Faza indukcji wyniosła 2 dni, w tym czasie możliwe było podanie 3 dawek leku w celu dostosowania dawki do nasilenia objawów odstawienia.	<ul style="list-style-type: none"> profil bezpieczeństwa, stosowanie się do zaleceń leczenia, zadowolenie z leczenia. 	<ul style="list-style-type: none"> 2-52 tygodni leczenia, 52 tygodni obserwacji (wyniki tylko dla 4 tygodni) 	2/5
[75] Fiellin et al. 2013 [76] Cutter et al. 2010	RCT, otwarte, jednośrodkowe, w układzie równoległym, nie podano jakiego typu (superiority/non-inferiority), podtyp IIA. Opublikowane.	Dorośle osoby uzależnione od opioidów. Wiek: co najmniej 18 lat (średnia 32-34 lata). Zrandomizowani (populacja ITT) N=141 Grupa badana: N=70 Grupa kontrolna: N=71.	Schemat badania: Grupa badana: buprenorfina/nalokson (standardowe leczenie + terapia behawioralno poznawcza), Grupa kontrolna: buprenorfina/nalokson (standardowe leczenie). Schemat dawkowania: Buprenorfina/nalokson w dawce 16 mg/dobę (wysokość dawki buprenorfiny), z możliwością jej	<ul style="list-style-type: none"> częstość stosowania opioidów zgłoszona przez uczestników badania, maksymalny czas trwania abstynencji od opioidów zgłoszony przez uczestników badania i potwierdzony za pomocą testów toksykologicznych moczu, odsetek uczestników kontynuujących udział w badaniu (retencja), czas trwania leczenia i udziału w badaniu, 	<ul style="list-style-type: none"> 24 tygodnie. 	3/5

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Produkt łączony BUPRENORFINA/NALOKSON w różnych schematach terapeutycznych						
Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat badania i schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena w skali Jadad
			wzrostu do 20 lub 24 mg/dobę. Średnia dawka w fazie leczenia podtrzymującego wyniosła 17,8 mg/dobę (SD: 2,8 mg/dobę).	<ul style="list-style-type: none"> • abstynencji od kokainy zgłoszona przez uczestników badania i potwierdzony za pomocą testów toksykologicznych moczu, • udział w wizytach kontrolnych w ośrodku i w sesjach terapeutycznych 		
[77] Edelman et al. 2013, [78] NCT00548275	RCT, otwarte, fazy II, jednośrodkowe, w układzie równoległym, nie podano jakiego typu (<i>superiority</i> czy <i>non-inferiority</i>), podtyp IIA. Opublikowane.	Dorośle osoby uzależnione od opioidów. Wiek: 18-65 lat. <i>Zrandomizowani (populacja ITT) N=30</i> Grupa badana: N=15 Grupa kontrolna: N=15, <i>Ukończyli badanie N=23</i> Grupa badana: N=13 Grupa kontrolna: N=10.	<p><u>Schemat badania:</u> Grupa badana: buprenorfina/nalokson, standardowe poradnictwo w zakresie ryzyka zakażenia wirusem HIV w czasie kontaktów seksualnych, Grupa kontrolna: buprenorfina/nalokson, rozszerzone poradnictwo w zakresie ryzyka zakażenia wirusem HIV w czasie kontaktów seksualnych.</p> <p><u>Schemat dawkowania:</u> Buprenorfina/nalokson w dawce początkowej 8 mg/dobę 1. dnia, 12 mg/dobę 2. dnia, 16 mg/dobę 3. dnia (wysokość dawki buprenorfiny). W razie konieczności dawkę można było dostosować do potrzeb uczestników do dawki maksymalnej 20 mg/dobę lub 24 mg/dobę.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • odsetek uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu, • czas trwania leczenia (retencja; uczestnicy, którzy nie opuścili ≥ 7 dni leczenia), • stosowanie substancji zakazanych (opiodów, kokainy) oceniane w oparciu o wyniki testów toksykologicznych moczu, • czas trwania abstynencji od opiodów i kokainy, • udział w testach na obecność wirusa HIV, • liczba i czas trwania odbytych sesji poradnictwa w zakresie redukcji częstości ryzykownych zachowań seksualnych, • ocena jakości życia (kwestionariusz SF-36), • ocena częstości ryzykownych zachowań seksualnych. 	<ul style="list-style-type: none"> • 14 tygodni leczenia, • 14 tygodni obserwacji. 	2/5
[79] Mitchell et al. 2013	RCT, otwarte, wielośrodkowe, w układzie równoległym, typu <i>superiority</i> , podtyp IIA. Opublikowane.	Dorośle osoby uzależnione od opioidów. Wiek: średnia 46,09 lat (SD: 6,45 lat). <i>Zrandomizowani N=345</i> Grupa badana: N=175 (155 Afroamerykanów) Grupa kontrolna: N=170 (145 Afroamerykanów), <i>Populacja ITT (Afroamerykanie) N=305</i> Grupa badana: N=155 Grupa kontrolna: N=145. <i>Ukończyli badania N=279</i> Grupa badana: N=146 Grupa kontrolna: N=133.	<p><u>Schemat badania:</u> Grupa badana: buprenorfina/nalokson, standardowe leczenie ambulatoryjne, Grupa kontrolna: buprenorfina/nalokson, rozszerzone leczenie ambulatoryjne.</p> <p><u>Schemat dawkowania:</u> Buprenorfina/nalokson w dawce początkowej 4 lub 8 mg/dobę (wysokość dawki buprenorfiny). W razie konieczności dawkę można było dostosować do potrzeb uczestników. Większość z nich otrzymywała dawki w zakresie 8-24 mg/dobę.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów, którzy ukończyli udział w badaniu po 3 i 6 miesiącach, • czas trwania sesji terapeutycznych, • ocena jakości życia za pomocą WHOQOL-BREF (ocena obciążenia i zadowolenia z leczenia), • średnia dawka produktu łączonego buprenorfina/nalokson, • kontynuacja leczenia (retencja) w 3. i 6. miesiącu (liczba dni kontynuowania leczenia), • ocena nasilenia uzależnienia od opiodów i kokainy według kryteriów DSM-IV, • stosowanie heroiny lub kokainy w oparciu o wyniki testów toksykologicznych moczu w 3. i 6. miesiącu, • czas trwania stosowania opiodów i kokainy w ciągu ostatnich 30 dni, • czas trwania działalności przestępczej w ciągu ostatnich 30 dni, • ocena nasilenia uzależnienia od opiodów w skali ASI, • ocena częstości ryzykownych zachowań zwiększających ryzyko zakażenia wirusem HIV. 	<ul style="list-style-type: none"> • 6 miesięcy leczenia, • 6 miesięcy obserwacji. 	3/5

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Produkt łączony BUPRENORFINA/NALOKSON w różnych schematach terapeutycznych						
Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat badania i schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena w skali Jadad
[80] Nielsen et al. 2012, [81] NCT00591617	RCT, otwarte, jednoośrodkowe, w układzie równoległym, nie podano jakiego typu (<i>superiority czy non-inferiority</i>), podtyp IIA. Opublikowane.	Dorośle osoby uzależnione od opioidów. Wiek: ≥ 15 lat. Włączono do badania $N=241$ (brak danych ilu uczestników w poszczególnych grupach)	<u>Schemat badania:</u> Grupa I: buprenorfina/nalokson, standardowe poradnictwo, Grupa II: buprenorfina/nalokson, terapia behawioralno-poznawcza, Grupa III: buprenorfina/nalokson, terapia wzmacniania motywacji do pozytywnych zachowań, Grupa IV: buprenorfina/nalokson, terapia behawioralno-poznawcza i terapia wzmacniania motywacji do pozytywnych zachowań. <u>Schemat dawkowania:</u> Buprenorfina/nalokson w dawce początkowej 4 mg/dobę (wysokość dawki buprenorfiny), w razie konieczności dawkę można było zwiększyć do potrzeb uczestników. Pierwszego dnia dawka wyniosła 4-16 mg/dobę, 2. dnia 8-16 mg/dobę 3. dnia 12-24 mg/dobę. W kolejnych tygodniach stosowano zwykle buprenorfinę w dawce 8-24 mg/dobę.	<ul style="list-style-type: none"> • abstynencja od opioidów, • nasilenie problemów związanych z uzależnieniem od opioidów (ocena nasilenia uzależnienia w skali ASI-Lite, ocena nasilenia głodu narkotykowego w skali VAS, ocena nasilenia objawów odstawienia w skali COWS), • proporcja dni, w czasie których stosowano substancje odurzające, • ocena stanu psychicznego i zaburzeń nastroju w skali BDI i SF-36, • ocena liczby przyjmowanych tabletek buprenorfiny w porównaniu do liczby otrzymanych tabletek (opublikowano wyniki tylko wtórnej analizy porównującej efekty leczenia uczestników stosujących wcześniej heroinę z tymi stosującymi opioidy przepisywane na receptę) 	<ul style="list-style-type: none"> • 40 tygodni leczenia, • 52 tygodnie obserwacji. 	2/5
[82] Lucas et al. 2010, [83] NCT00130819	RCT, otwarte, jednoośrodkowe, w układzie równoległym, nie podano jakiego typu (<i>superiority czy non-inferiority</i>), podtyp IIA. Opublikowane.	Dorośle osoby uzależnione od opioidów, zakażone wirusem HIV. Wiek: co najmniej 18 lat. Zrandomizowani $N=96$ Grupa badana: $N=48$ Grupa kontrolna: $N=48$, Populacja ITT $N=93$ Grupa badana: $N=46$ Grupa kontrolna: $N=47$.	<u>Schemat badania:</u> Grupa badana: buprenorfina/nalokson, leczenie w ośrodku podstawowej opieki zdrowotnej, Grupa kontrolna: buprenorfina/nalokson, leczenie w programie terapii uzależnienia. <u>Schemat dawkowania:</u> Grupa badana: produkt łączony buprenorfina/nalokson, mediana dawki 16 mg/dobę (zakres międzykwartylowy: 8-24 mg/dobę; wysokość dawki buprenorfiny), Grupa kontrolna: produkt łączony buprenorfina/nalokson, brak danych. Leczenie za pomocą połączenia buprenorfiny z naloksonem rozpoczęło od fazy indukcji trwającej 3 dni. Pierwszego dnia fazy indukcji mediana dawki buprenorfiny w produkcie łączonym wyniosła 8 mg/dobę (zakres międzykwartylowy: 8-8 mg/dobę), drugiego dnia – 16 mg/dobę (zakres międzykwartylowy: 12-16 mg/dobę), trzeciego dnia – 20 mg/dobę (zakres międzykwartylowy: 16-24 mg/dobę).	<ul style="list-style-type: none"> • uczestniczenie w leczeniu uzależnienia, o którym informowali sami uczestnicy badania podczas wizyt w ośrodku, • pozytywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów (opiatów lub oksykodonu) lub kokainy, • wizyty w ośrodku w ramach leczenia zakażenia wirusem HIV, • czas trwania (miesiące) leczenia przeciwwirusowego, • zmiany w stężeniu RNA wirusa HIV i w liczbie limfocytów CD4, • odsetek wizyt w ambulatorium lub hospitalizacji. 	<ul style="list-style-type: none"> • 12 miesięcy leczenia, • 12 miesięcy obserwacji. 	3/5
[84] Sullivan et al. 2006	RCT, jednoośrodkowe, otwarte, w układzie równoległym, nie podano jakiego typu (<i>superiority lub non-</i>	Dorośle osoby uzależnione od opioidów, zakażone wirusem HIV. Wiek: co najmniej 18 lat. Zrandomizowani $N=16$	<u>Schemat badania:</u> Grupa badana: buprenorfina/nalokson, leczenie standardowe + poradnictwo, Grupa kontrolna: buprenorfina/nalokson, leczenie standardowe.	<ul style="list-style-type: none"> • kontynuacja leczenia (retencja) połączeniem buprenorfiny z naloksonem, • stosowanie zakazanych substancji (opiodów lub kokainy) w oparciu o informacje pochodzące od uczestników, jak i testy 	<ul style="list-style-type: none"> • 12 tygodni leczenia, • 12 tygodni obserwacji. 	2/5

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Produkt łączony BUPRENORFINA/NALOKSON w różnych schematach terapeutycznych						
Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat badania i schemat dawkowania	Oceniene punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena w skali Jadad
	<i>inferiority</i>), podtyp IIA. Opublikowane.	<i>Ukończyli badanie N=11</i> Brak danych dotyczących liczebności poszczególnych grup.	<u>Schemat dawkowania:</u> Produkt łączony buprenorfina/nalokson w zakresie dawek 16-24 mg/dobę (wysokość dawki buprenorfiny). Pierwszego dnia badania uczestnicy otrzymali 8 mg/dobę buprenorfiny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem, drugiego dnia – 12 mg/dobę, a trzeciego dnia i w kolejnych dniach – 16 mg/dobę. Protokół badania dopuszczał zwiększenie dawki buprenorfiny w produkcie łączonym do 20 lub 24 mg/dobę.	toksykologiczne moczu, • liczba limfocytów CD4, • logarytm dziesiętny (log ₁₀) stężenia RNA wirusa HIV wariant 1, • stosowanie się do zaleceń dotyczących przyjmowania połączenia buprenorfiny z naloksonem oraz leków stosowanych w trakcie terapii zakażenia wirusem HIV, co oceniano na podstawie zużycia leków, • wyniki badań dotyczących funkcjonowania wątroby, • ryzykowne zachowania związane z możliwością przekazania zakażenia wirusem HIV w oparciu o skalę ARI (ang. <i>AIDS/HIV Risk Inventory</i>), • stan zdrowia mierzony za pomocą kwestionariusza <i>Medical Outcomes Study 36-item Short Form Health Survey</i> , • zadowolenie uczestników z leczenia oceniano w oparciu o zmodyfikowaną skalę <i>Likert</i> .		
[85] Tertault et al. 2012 [86] NCT00317460	RCT, otwarte, jednośrodkowe, w układzie równoległym, nie podano jakiego typu (<i>superiority/non-inferiority</i>), podtyp IIA. Opublikowane.	Dorośle osoby uzależnione od opioidów, zakażone wirusem HIV. Wiek: co najmniej 18 lat (średnia 45-48 lat). <u>Zrandomizowani (populacja ITT) N=47</u> Grupa badana: N=22 Grupa kontrolna: N=25.	<u>Schemat badania:</u> Grupa badana: buprenorfina/nalokson (standardowe leczenie + sesje poradnictwa – zintensyfikowane leczenie), Grupa kontrolna: buprenorfina/nalokson (standardowe leczenie). <u>Schemat dawkowania:</u> Buprenorfina/nalokson w dawce 16 mg/dobę/ 4 mg/dobę możliwość zwiększenia dawki do 20 mg/dobę/ 5 mg/dobę lub 24 mg/dobę/ 6 mg/dobę.	• odsetek negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów, • czas trwania abstynencji od opioidów, zgłoszony przez uczestników badania, • stosowanie substancji uzależniających, w tym kokainy, w oparciu o zgłoszenia uczestników i potwierdzone testami toksykologicznymi moczu, • odsetek pacjentów, którzy zmienili terapię, • odsetek pacjentów, którzy ukończyli udział w badaniu, • stosowanie się do zaleceń leczenia produktem łączonym buprenorfina/nalokson i przeciwwirusowego, • ocena częstości zachowań ryzykownych związanych z zakażeniem wirusem HIV w oparciu o skalę ARI, • udział w wizytach kontrolnych i czas ich trwania, • efekty leczenia przeciwwirusowego	• 12 tygodni (2 dni indukcji i 12 dni stabilizacji dawki leku, następnie 10 tygodni leczenia podtrzymującego)	2/5
Komentarz i podsumowanie badań, dla których przeprowadzono meta-analizę						
Badanie o akronimie	<u>Wszystkie badania były badaniami RCT, podtypu IIA i zostały</u>	<u>We wszystkich badaniach uczestniczyły dorosłe osoby uzależnione od</u>	<u>Schemat badania:</u> Grupa badana: buprenorfina/nalokson, standardowe leczenie uzależnienia + poradnictwo	<u>Podobne punkty końcowe analizowano w badaniach:</u> • odsetek uczestników, którzy przerwali	<u>Okres leczenia:</u> 28 dni (Amass 2011 [31]-[32], Ling	<u>Ocena w skali Jadad:</u> 2 punkty:

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Produkt łączony BUPRENORFINA/NALOKSON w różnych schematach terapeutycznych						
Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat badania i schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena w skali Jadad
POATS [19]-[30], Amass et al. 2011 [31]-[32], Fiellin et al. 2006 [33]-[40], Woody et al. 2008 [41]-[49], Bell et al. 2007 [50]-[51], Amass et al. 2001 [52]-[54], Amass et al. 2000 [55]-[57], Gunderson et al. 2010 [58], Bickel et al. 2008 [59]-[60], Ling et al. 2009 [61]-[66], Miotto et al. 2012 [67]-[68], Blondell et al. 2010 [69]-[71], Lucas et al. 2012 [72]-[74], [75]-[76], Fiellin et al. 2013, Edelmann et al. 2013 [77]-[78], Mitchell et al. 2013 [79], Nielsen et al. 2012 [80]-[81],	opublikowane w postaci pełnotekstowych artykułów. Badania podwójnie zamaskowane: Amass 2011 [31]-[32], Amass 2001 [52]-[54], Amass 2000 [55]-[57], Bickel 2008 [59]-[60], otwarte: badanie o akronimie POATS [19]-[30], Fiellin 2006 [33]-[40], Woody 2008 [41]-[49], Bell 2007 [50]-[51], Gunderson 2010 [58], Ling 2009 [61]-[66], Miotto 2012 [67]-[68], Blondell 2010 [69]-[71], Edelmann 2013 [77]-[78], Mitchell 2013 [79], Nielsen 2012 [80]-[81], Lucas 2010 [82]-[83], Sullivan 2006 [84], Fiellin 2013 [75]-[76], Tetrault 2012 [85]-[86]. Badania typu: non-inferiority: Amass 2011 [31]-[32], Gunderson 2010 [58], superiority: Fiellin 2006 [33]-[40], Bell 2007 [50]-[51], Blondell 2010 [69]-[71], Mitchell 2013 [79], brak danych jakiego typu: badanie o akronimie	opioioidów: wiek ≥15 lat: Amass 2011 [31]-[32], Ling 2009 [61]-[66], Nielsen et al. 2012 [80]-[81], wiek 15-21 lat: Woody 2008 [41]-[49], wiek ≥18 lat: badanie o akronimie POATS [19]-[30], Fiellin 2006 [33]-[40], Bell 2007 [50]-[51], Amass 2001 [52]-[54], Amass 2000 [55]-[57], Gunderson 2010 [58], Bickel 2008 [59]-[60], Blondell 2010 [69]-[71], Edelmann 2013 [77]-[78], Lucas 2010 [82]-[83], Lucas 2012 [72]-[74], Sullivan 2006 [84], Fiellin 2013 [75]-[76], Tetrault 2012 [85]-[86], średnia wieku: 34-36 lat Miotto 2012 [67]-[68], 46,09 lat (SD: 6,45 lat) Mitchell 2013 [79]. W badaniu Blondell 2010 [69]-[71] uczestniczyły osoby uzależnione od opioioidów stosowanych w leczeniu przewlekłego bólu (niezwiązanego z nowotworem). W badaniach Lucas 2010 [82]-[83] i Sullivan 2006 [84] uczestniczyły osoby zakażone wirusem HIV.	dotyczące uzależnienia, Grupa kontrolna: buprenorfina/nalokson, standardowe leczenie uzależnienia (badanie o akronimie POATS [19]-[30]), Grupa badana: bezpośrednia indukcja produktu łączonego buprenorfina/nalokson, Grupa kontrolna: pośrednia indukcja za pomocą buprenorfiny, potem przejście na produkt łączony buprenorfina/nalokson (Amass 2011 [31]-[32]), Grupa I: buprenorfina/nalokson, standardowe leczenie, leki wydawane 1xtydzień, Grupa II: buprenorfina/nalokson, standardowe leczenie, leki wydawane 3xtydzień, Grupa III: buprenorfina/nalokson, standardowe leczenie + sesje poradnictwa, leki wydawane 3xtydzień (Fiellin 2006 [33]-[40]), Grupa badana: buprenorfina/nalokson, 12 tygodni leczenia, Grupa kontrolna: buprenorfina/nalokson, 14 dni detoksyfikacji (Woody 2008 [41]-[49]), Grupa badana: buprenorfina/nalokson, nadzorowane stosowanie leków w ośrodku, Grupa kontrolna: buprenorfina/nalokson, nienadzorowane stosowanie leków w warunkach domowych (Bell 2007 [50]-[51]), Grupa I: buprenorfina/nalokson, leki wydawane i przyjmowane codziennie w ośrodku, 8 mg/dobę + 2 mg/dobę Grupa II: buprenorfina/nalokson, leki wydawane i przyjmowane 3xtydzień w ośrodku, 16 mg/dobę + 4 mg/dobę w poniedziałki i środy, 24 mg/dobę + 6 mg/dobę w piątki, Grupa III: buprenorfina/nalokson, leki wydawane 3xtydzień, przyjmowane w ośrodku i w domu, 8 mg/dobę + 2 mg/dobę (Amass 2001 [52]-[54]), Grupa I: buprenorfina/nalokson, codzienne wydawanie leku w ośrodku w dawce 8 mg/ 24 godziny, Grupa II: buprenorfina/nalokson, lek wydawany co 2 dzień w ośrodku w dawce 8 mg/ 24 godziny, Grupa III: buprenorfina/nalokson, lek wydawany co 2 dzień w ośrodku w dawce 16 mg/ 48 godzin. (Amass 2000 [55]-[57]), Grupa badana: buprenorfina/nalokson, leki wydawane i przyjmowane pod nadzorem w ośrodku,	leczenie w fazie wstępnej badania: Amass 2001 [52]-[54], Amass 2000 [55]-[57], • odsetek uczestników, którzy przegrali leczenie w fazie właściwej badania: Amass 2001 [52]-[54], Amass 2000 [55]-[57], • odsetek uczestników, którzy ukończyli badanie: Amass 2001 [52]-[54], Amass 2000 [55]-[57], Miotto 2012 [67]-[68], Blondell 2010 [69]-[71], Fiellin 2013 [75]-[76], Edelmann 2013 [77]-[78], Mitchell 2013 [79], Tetrault 2012 [85]-[86], • ocena nasilenia głodu narkotykowego: badanie o akronimie POATS [19]-[30], Ling 2009 [61]-[66], • ocena nasilenia uzależnienia w oparciu o skalę ASI: Amass 2011 [31]-[32], Bickel 2008 [59]-[60], Mitchell 2013 [79], • kontynuacja leczenia (odsetek uczestników): Bickel 2008 [59]-[60], Miotto 2012 [67]-[68], Sullivan 2006 [84], • kontynuacja leczenia (liczba dni): Edelmann 2013 [77]-[78], Mitchell 2013 [79], • zadolenie z leczenia: Ling 2009 [61]-[66], Sullivan 2006 [84], • profil bezpieczeństwa: badanie o akronimie POATS [19]-[30], Amass 2011 [31]-[32], Woody 2008 [41]-[49], Bell 2007 [50]-[51], Lucas 2012 [72]-[74]. <u>Różne punkty końcowe analizowane w poszczególnych badaniach:</u> • odsetek uczestników odnoszących sukces lub porażkę w leczeniu w fazie I badania, odsetek uczestników, u których stwierdzono lub u których nie stwierdzono istotnej poprawy w fazie II badania, ocena nasilenia bólu w oparciu o skalę pomiaru bólu (ang. <i>BPI</i>), ocena nasilenia depresji na podstawie skali pomiaru depresji (ang. <i>BDI</i>), ocena jakości życia w oparciu o kwestionariusz SF-36, morfologiczne i funkcjonalne zmiany w mózgu uczestników badania uzależnionych od opioioidów przepisywanych na receptę (badanie o akronimie POATS [19]-[30]), • odsetek odpowiedzi na zastosowane leczenie, odsetek uczestników badania, których wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność	2009 [61]-[66]), 11 tygodni (Amass 2001 [52]-[54], Amass 2000 [55]-[57]), 12 tygodni (Woody 2008 [41]-[49], Gunderson 2010 [58], Sullivan 2006 [84], Tetrault 2012 [85]-[86]), 13 tygodni (Bell 2007 [50]-[51]), 14 tygodni (Edelmann 2013 [77]-[78]), 4 tygodnie (faza I), 16 tygodni (faza II) leczenia (badanie o akronimie POATS [19]-[30]), 23 tygodnie (Bickel 2008 [59]-[60]), 24 tygodnie (Fiellin 2006 [33]-[40], Fiellin 2013 [75]-[76]), 6 miesięcy (Blondell 2010 [69]-[71], Mitchell 2013 [79]), 40 tygodni (Nielsen 2012 [80]-[81]), 52 tygodnie (Miotto 2012 [67]-[68]), 12 miesięcy (Lucas 2010 [82]-[83]), 2-52 tygodnie zależnie od grupy (Lucas 2012 [72]-[74]). <u>Okres obserwacji:</u> 28 dni (Amass 2011 [31]-[32]), 11 tygodni (Amass 2001 [52]-[54], Amass 2000 [55]-	Fiellin 2006 [33]-[40], Gunderson 2010 [58], Ling 2009 [61]-[66], Lucas 2012 [72]-[74], Edelmann 2013 [77]-[78], Nielsen 2012 [80]-[81], Sullivan 2006 [84], Tetrault 2012 [85]-[86], 3 punkty: badanie o akronimie POATS [19]-[30], Woody 2008 [41]-[49], Bell 2007 [50]-[51], Amass 2001 [52]-[54], Bickel 2008 [59]-[60], Miotto 2012 [67]-[68], Blondell 2010 [69]-[71], Mitchell 2013 [79], Lucas 2010 [82]-[83], Fiellin 2013 [75]-[76], Amass 2000 [55]-[57], 5 punktów: Amass 2011 [31]-[32].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Produkt łączony BUPRENORFINA/NALOKSON w różnych schematach terapeutycznych						
Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat badania i schemat dawkowania	Oceniene punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena w skali Jadad
Lucas et al. 2010 [82]-[83], Sullivan et al. 2006 [84] [85]-[86] Tertault et al. 2012	POATS [19]-[30], Woody 2008 [41]-[49], Amass 2001 [52]-[54], Amass 2000 [55]-[57], Bickel 2008 [59]-[60], Ling 2009 [61]-[66], Miotto 2012 [67]-[68], Lucas 2010 [72]-[74], Edelmann 2013 [77]-[78], Nielsen 2012 [80]-[81], Lucas 2010 [82]-[83], Sullivan 2006 [84], Fiellin 2013 [75]-[76], Tertault 2012 [85]-[86]. <u>Badania wieloośrodkowe:</u> badanie o akronimie POATS [19]-[30], Amass 2011 [31]-[32], Woody 2008 [41]-[49], Bell 2007 [50]-[51], Ling 2009 [61]-[66], Miotto 2012 [67]-[68], Lucas 2010 [72]-[74], Mitchell 2013 [79], <u>jednoośrodkowe:</u> Fiellin 2006 [33]-[40], Amass 2001 [52]-[54], Amass 2000 [55]-[57], Gunderson 2010 [58], Bickel 2008 [59]-[60], Blondell 2010 [69]-[71], Edelmann 2013 [77]-[78], Nielsen 2012 [80]-[81], Lucas 2010 [82]-[83], Sullivan 2006 [84], Fiellin 2013 [75]-[76], Tertault 2012 [85]-[86].	<i>Dodatkowo, w badaniu Blondell 2010 [69]-[71] uczestniczyły osoby uzależnione od opioidów stosowanych w leczeniu przewlekłego bólu (niezwiązanego z nowotworem), a w badaniach Lucas 2010 [82]-[83] i Sullivan 2006 [84] i Tertault 2012 [85]-[86] uczestniczyły osoby zakażone wirusem HIV.</i>	Grupa kontrolna: buprenorfina/nalokson, leki wydawane w ośrodku i przyjmowane w domu (Gunderson 2010 [58]), Grupa I: buprenorfina/nalokson + standardowe leczenie uzależnienia Grupa II: buprenorfina/nalokson + sesje terapeutyczne z użyciem programu komputerowego, Grupa III: buprenorfina/nalokson + sesje terapeutyczne z terapią (Bickel 2008 [59]-[60]), Grupa badana: buprenorfina/nalokson, 7 dni zmniejszania dawki, Grupa kontrolna: buprenorfina/nalokson, 28 dni zmniejszania dawki (Ling 2009 [61]-[66]), Grupa I: buprenorfina/nalokson, leczenie w standardowym programie leczenia uzależnienia, Grupa II: buprenorfina/nalokson, leczenie w programie zapobiegania nawrotowi uzależnienia uwzględniającemu dodatkowe wsparcie psychoterapeutyczne, Grupa III: buprenorfina/nalokson, leczenie uzależnienia w prywatnym, specjalistycznym ośrodku leczenia uzależnienia (Miotto 2012 [67]-[68]), Grupa badana: buprenorfina/nalokson, stała dawka, Grupa kontrolna: buprenorfina/nalokson, zmniejszana dawka (Blondell 2010 [69]-[71]), Grupa badana: buprenorfina/nalokson, leczenie ośrodku podstawowej opieki zdrowotnej, Grupa kontrolna: buprenorfina/nalokson, leczenie w programie terapii uzależnień (Lucas 2010 [82]-[83]), Grupa badana: buprenorfina/nalokson, standardowe poradnictwo w zakresie ryzyka zakażenia wirusem HIV w czasie kontaktów seksualnych, Grupa kontrolna: buprenorfina/nalokson, rozszerzone poradnictwo w zakresie ryzyka zakażenia wirusem HIV w czasie kontaktów seksualnych (Edelman 2013 [77]-[78]), Grupa badana: buprenorfina/nalokson, standardowe leczenie ambulatoryjne, Grupa kontrolna: buprenorfina/nalokson, rozszerzone leczenie ambulatoryjne (Mitchell 2013	opiodów były negatywne, odsetek uczestników badania, którzy zgłosili przyjmowanie heroiny w oparciu o skalę pomiaru stosowania substancji (ang. <i>SU</i>), ocenę objawów odstawienia uzyskaną w oparciu o subiektywną skalę objawów odstawienia (ang. <i>SOWS</i>), ocenę objawów odstawienia osiągniętą na podstawie obiektywnej skali objawów odstawienia (OOWS), wskaźnik oceny stosowania się do zaleceń, wskaźnik oceniający kontynuację leczenia, średnia dobowo dawka produktu łączonego buprenorfina/nalokson (Amass 2011 [31]-[32]), • częstość stosowania opiodów zgłaszana przez uczestników badania, odsetek próbek moczu bez śladów obecności opiodów, liczba tygodni trwania abstynencji od opiodów zgłaszany przez uczestników badania (weryfikowany w oparciu o testy toksykologiczne moczu), odsetek uczestników badania kontynuujących leczenie, liczba dni badania, w których uczestnicy brali udział, odsetek próbek moczu bez śladów obecności kokainy, zadowolenie uczestników badania z leczenia w oparciu o kwestionariusz w 12. tygodniu trwania badania, korzystanie z pomocy ośrodków podstawowej opieki zdrowotnej lub pomocy społecznej, przestrzeganie zaleceń dotyczących stosowania leków (w oparciu o dane pochodzące od pielęgniarek i kontrolę ilości leków), ocenę występowania zachowań zwiększających ryzyko zakażenia wirusem HIV na podstawie skali oceny ryzyka zakażenia wirusem HIV/ zachorowania na AIDS przed rozpoczęciem badania oraz w 12. i 24. tygodni trwania badania (<i>AR</i>), ocena wpływu wcześniejszego skazania na karę więzienia na skuteczność kliniczną leczenia połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ośrodku podstawowej opieki zdrowotnej, ocena wpływu wcześniejszego stosowania heroiny lub opiodów przepisywanych na receptę lub stosowania ich obu na skuteczność kliniczną leczenia połączeniem	[57]), 12 tygodni (Gunderson 2010 [58], Sullivan 2006 [84] Tertault 2012 [85]-[86]), 14 tygodni (Edelmann 2013 [77]-[78]), 3 miesiące (Ling 2009 [61]-[66]), 8 tygodni (faza I), 8 tygodni (faza II) do 3,5 roku obserwacji (badanie o akronimie POATS [19]-[30]), 24 tygodnie Fiellin 2013 [75]-[76], 24 tygodnie do 2-5 roku (Fiellin 2006 [33]-[40]), 6 miesięcy (Bell 2007 [50]-[51], Blondell 2010 [69]-[71], Mitchell 2013 [79]), 32 tygodnie (Bickel 2008 [59]-[60]), 12 miesięcy (Woody 2008 [41]-[49], Lucas 2010 [82]-[83]), 52 tygodnie (Miotto 2012 [67]-[68], Nielsen 2012 [80]-[81]), 2-52 tygodnie zależnie od grupy (Lucas 2012 [72]-[74]). <u>Okres leczenia był podobny w badaniach:</u> 28 dni (Amass 2011	<u>Ocena w skali Jadad była podobna w większości badań:</u> wyniosła 2-3 punkty, z wyjątkiem badań: Amass 2000 [55]-[57] (4 punkty) i Amass 2011 [31]-[32] (5 punktów).

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Produkt łączony BUPRENORFINA/NALOKSON w różnych schematach terapeutycznych						
Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat badania i schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena w skali Jadad
	<p><u>W układzie równoległym:</u> badanie o akronimie POATS [19]-[30], Amass 2011 [31]-[32], Fiellin 2006 [33]-[40], Woody 2008 [41]-[49], Bell 2007 [50]-[51], Gunderson 2010 [58], Bickel 2008 [59]-[60], Ling 2009 [61]-[66], Miotto 2012 [67]-[68], Blondell 2010 [69]-[71], Edelmann 2013 [77]-[78], Mitchell 2013 [79], Nielsen 2012 [80]-[81], Lucas 2010 [82]-[83], Lucas 2012 [72]-[74], Sullivan 2006 [84], Fiellin 2013 [75]-[76], Tetrault 2012 [85]-[86].</p> <p><u>W układzie naprzemiennym:</u> Amass 2001 [52]-[54], Amass 2000 [55]-[57].</p> <p><u>Potencjalna meta-analiza wykluczała możliwość analizy badań w układzie równoległym (badanie o akronimie POATS [19]-[30], Amass 2011 [31]-[32], Fiellin 2006 [33]-[40], Woody 2008 [41]-[49], Bell 2007 [50]-[51], Gunderson 2010 [58], Bickel 2008 [59]-[60], Ling 2009 [61]-[66], Miotto</u></p>		<p>[79].</p> <p>Grupa I: buprenorfina/nalokson, standardowe poradnictwo,</p> <p>Grupa II: buprenorfina/nalokson, terapia behawioralno-poznawcza,</p> <p>Grupa III: buprenorfina/nalokson, terapia wzmacniania motywacji do pozytywnych zachowań,</p> <p>Grupa IV: buprenorfina/nalokson, terapia behawioralno-poznawcza i terapia wzmacniania motywacji do pozytywnych zachowań (Nielsen 2012 [80]-[81]),</p> <p>Grupa badana: buprenorfina/nalokson, krótkotrwałe leczenie uzależnienia (18 dni), Grupa kontrolna: buprenorfina/nalokson, długotrwałe leczenie uzależnienia (52 tygodnie) (Lucas 2012 [72]-[74]),</p> <p>Grupa badana: buprenorfina/nalokson, leczenie standardowe + poradnictwo,</p> <p>Grupa kontrolna: buprenorfina/nalokson, leczenie standardowe (Sullivan 2006 [84]),</p> <p>Grupa I: buprenorfina/nalokson + standardowe leczenie uzależnienia</p> <p>Grupa II: buprenorfina/nalokson + sesje terapii behawioralno-poznawczej (Fiellin 2013 [75]-[76]),</p> <p>Grupa I: buprenorfina/nalokson + standardowe leczenie uzależnienia</p> <p>Grupa II: buprenorfina/nalokson + poradnictwo (Tetrault 2012 [85]-[86]).</p> <p><u>Badania z ustalonymi dawkami leków:</u></p> <p>Grupa I: buprenorfina/nalokson w dawce 8 mg/dobę + 2 mg/dobę,</p> <p>Grupa II: buprenorfina/nalokson w dawce 16 mg/dobę + 4 mg/dobę w poniedziałki i środy i w dawce 24 mg/dobę + 6 mg/dobę w piątki,</p> <p>Grupa III: buprenorfina/nalokson w dawce 8 mg/dobę + 2 mg/dobę (Amass 2001 [52]-[54]),</p> <p>Grupa I: buprenorfina/nalokson w dawce 8 mg/ 24 godziny (wysokość dawki buprenorfiny),</p> <p>Grupa II: buprenorfina/nalokson w dawce 8 mg/ 48 godzin (wysokość dawki buprenorfiny),</p> <p>Grupa III: buprenorfina/nalokson w dawce 16 mg/ 48 godzin (wysokość dawki buprenorfiny) (Amass 2000 [55]-[57]).</p> <p>8-24 mg/dobę (wysokość dawki buprenorfiny), stabilizacja do dawki: 8, 16 lub 24 mg/dobę (Ling</p>	<p>buprenorfiny z naloksonem w ośrodku podstawowej opieki zdrowotnej, ocena wpływu wcześniejszego stosowania kokainy na skuteczność kliniczną leczenia połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ośrodku podstawowej opieki zdrowotnej (Fiellin 2006 [33]-[40]),</p> <ul style="list-style-type: none"> pozytywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów w 4., 8., 12. tygodniu, odpadnięcie z udziału w badaniu, stosowanie narkotyków zgłaszane przez uczestników badania, dożylnie stosowanie narkotyków, rejestracja w innym leczeniu uzależnienia, stosowanie innych narkotyków, czynniki ryzyka odpadnięcia z udziału w badaniu, odsetek występowania ryzykownych zachowań seksualnych oraz związanych ze stosowaniem narkotyków i zakażeniem wirusem HIV i wpływ leczenia na ich występowanie, czynniki predykcyjne abstynencji, czynniki predykcyjne wpływające na dawkowanie połączenia buprenorfiny z naloksonem, wpływ czynników kompensacyjnych na ryzyko odpadnięcia z udziału w badaniu (Woody 2008 [41]-[49]). kontynuacja leczenia przez 3 miesiące, zmiany w stosowaniu innych, nieopiodowych narkotyków, jakość życia i objawy psychologiczne zgłaszane w ciągu 3 miesięcy, stosowanie leków oraz dożylnie stosowanie narkotyków (Bell 2007 [50]-[51]). pomyślnie przejście fazy indukcji, wydłużone w czasie odstawienie, kliniczna stabilizacja (Gunderson 2010 [58]), kontynuacja abstynencji od opioidów i kokainy, odsetek wyników zaplanowanych testów toksykologicznych moczu sklasyfikowanych jako negatywne lub brakujące, ocena więzi uczestnika badania z terapeutą o kwestionariusz HAQ-P, czas trwania sesji terapeutycznych uczestnika z terapeutą (Bickel 2008 [59]-[60]) odsetek uczestników badania w każdej grupie, którzy ukończyli fazę zmniejszania dawki, i których wyniki testów 	<p>[31]-[32], Ling 2009 [61]-[66]), 11 tygodni (Amass 2001 [52]-[54], Amass 2000), 12 tygodni (Woody 2008 [41]-[49], Gunderson 2010 [58], Sullivan 2006 [84], Tetrault 2012 [85]-[86]), 13 tygodni (Bell 2007 [50]-[51]), 14 tygodni (Edelmann 2013 [77]-[78]), 4 tygodnie (faza I), 16 tygodni (faza II) leczenia (badanie o akronimie POATS [19]-[30]), 23 tygodnie (Bickel 2008 [59]-[60]), 24 tygodnie (Fiellin 2006 [33]-[40], Fiellin 2013 [75]-[76]), 6 miesięcy (Blondell 2010 [69]-[71], Mitchell 2013 [79]), 40 tygodni (Nielsen 2012 [80]-[81]), 12 miesięcy (Lucas 2010 [82]-[83]), 52 tygodnie (Miotto 2012 [67]-[68]), 2-52 tygodnie zależnie od grupy (Lucas 2012 [72]-[74]).</p> <p><u>Okres obserwacji był podobny w badaniach:</u> 11 tygodni (Amass 2001 [52]-[54], Amass 2000 [55]-</p>	

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Produkt łączony BUPRENORFINA/NALOKSON w różnych schematach terapeutycznych						
Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat badania i schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena w skali Jadad
	2012 [67]-[68], Blondell 2010 [69]- [71], Edelmann 2013 [77]-[78], Mitchell 2013 [79], Nielsen 2012 [80]-[81], Lucas 2010 [82]-[83], Lucas 2012 [72]-[74], Sullivan 2006 [84], Fiellin 2013 [75]-[76], Tetrault 2012 [85]- [86]) z badaniami w układzie naprzemiennym (Amass 2001 [52]- [54], Amass 2000 [55]-[57]) z powodu braku fazy wylukiwania leku.		2009 [61]-[66]). <u>Badania, w których dawke dopasowywano do potrzeb uczestników badania:</u> produkt łączony buprenorfina/nalokson w zakresie dawk (wysokość dawki buprenorfiny): 8-32 mg/dobę (badanie o akronimie POATS [19]- [30]), 8-24 mg/dobę (Amass 2011 [31]-[32], Mitchell 2013 [79] – większość uczestników, Nielsen 2012 [80]-[81]), 10-24 mg/dobę (Miotto 2012 [67]-[68]), 2-24 mg/dobę (Woody 2008 [41]-[49]), 12-16 mg/dobę (większość uczestników badania), maksymalna dawka 32 mg/dobę (Gunderson 2010 [58]), 6, 12 lub 18 mg/dobę z możliwością modyfikacji (Bickel 2008 [59]-[60]), 16-24 mg/dobę (Sullivan 2006 [84], Edelmann 2013 [77]-[78]), maksymalna dopuszczalna dawka 16 mg/dobę (Blondell 2010 [69]-[71]), mediana dawki 16 mg/dobę (zakres międkwartylowy: 8-24 mg/dobę) w grupie I, w grupie II brak danych (Lucas 2010 [82]-[83]), mediana dawki: I dzień: 8 mg/dobę (zakres międkwartylowy: 8-8 mg/dobę), II dzień – 16 mg/dobę (zakres międzykwartylowy: 12-16 mg/dobę), III dzień – 20 mg/dobę (zakres międkwartylowy: 16-24 mg/dobę) (Lucas 2012 [72]-[74]), średnia dawka: 17,5±2,5 mg/dobę (Fiellin 2006 [33]-[40]) 11-12 mg/dobę I-II grupa (Bell 2007 [50]-[51]), 16 mg/dobę z możliwością wzrostu do 20 lub 24 mg/dobę Fiellin 2013 [75]-[76], Tetrault 2012 [85]-[86]. <u>Szybka (kilka dni, zwykle 2-3) faza indukcji leków w badaniach:</u> badanie o akronimie POATS [19]-[30], Amass 2011 [31]-[32], Woody 2008 [41]-[49], Amass 2001 [52]-[54] (indukcja za pomocą buprenorfiny), Amass 2000 [55]-[57] (u części uczestników indukcja za pomocą buprenorfiny), Gunderson 2010 [58], Ling 2009 [61]-[66], Miotto 2012 [67]- [68], Blondell 2010 [69]-[71], Edelmann 2013 [77]-[78], Mitchell 2013 [79], Nielsen 2012 [80]-	toksykologicznych moczu były negatywne w odniesieniu do obecności zakazanych opiodów na zakończenie badania oraz 1 i 3 miesiące później, stosowanie narkotyków/ leków, ocena nasilenia objawów odstawienia, liczba dodatkowych leków stosowanych w celu leczenia objawów odstawienia, różnice w uzależnieniu od opiodów między płciami (Ling 2009 [61]-[66]), • czas trwania leczenia, stosowanie opiodów w 9. i 20. tygodniu ocena za pomocą wskaźnika skuteczności leczenia (proporcja negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność substancji zakazanych względem wszystkich testów), liczba odbytych sesji terapeutycznych, czas trwania sesji terapeutycznych (Miotto 2012 [67]-[68]), • rozpoczęcie terapii behawioralnej z udziałem psychiatry, psychologa lub dyplomowanego doradcy zajmującego się uzależnieniami, liczba dni, w czasie których spożywano alkohol, liczba dni, w czasie których stosowano leki/ narkotyki, liczba pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu, nasilenie bólu, ogólne codzienne funkcjonowanie uczestnika badania (Blondell 2010 [69]-[71]), • stosowanie substancji zakazanych, czas trwania abstynencji od opiodów i kokainy, udział w testach na obecność zakażenia wirusem HIV, liczba czas trwania odbytych sesji poradnictwa w zakresie redukcji częstości ryzykownych zachowań seksualnych, ocena jakości życia, ocena częstości występowania ryzykownych zachowań seksualnych (Edelman 2013 [77]- [78]), • czas trwania sesji terapeutycznych, ocena jakości życia za pomocą WHOQOL-BREF, ocena nasilenia uzależnienia od opiodów i kokainy według kryteriów DSM-IV, stosowanie heroiny lub kokainy, czas trwania stosowania opiodów i kokainy oraz działalności przestępczej w ciągu ostatnich 30 dni, ocena częstości występowania	[57]), 12 tygodni (Gunderson 2010 [58], Sullivan 2006 [84]), 14 tygodni (Edelmann 2013 [77]-[78]), 3 miesiące (Ling 2009 [61]-[66]), 8 tygodni (faza I), 8 tygodni (faza II) do 3,5 roku obserwacji (badanie o akronimie POATS [19]-[30]), 24 tygodnie do 2-5 roku (Fiellin 2006 [33]-[40]), 6 miesięcy (Bell 2007 [50]-[51], Blondell 2010 [69]- [71], Mitchell 2013 [79]), 32 tygodnie (Bickel 2008 [59]-[60]), 12 miesięcy (Woody 2008 [41]-[49], Lucas 2010 [82]- [83]), 52 tygodnie (Miotto 2012 [67]-[68], Nielsen 2012 [80]- [81]), 2-52 tygodnie zależnie od grupy (Lucas 2012 [72]- [74]).	

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Produkt łączony BUPRENORFINA/NALOKSON w różnych schematach terapeutycznych						
Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat badania i schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena w skali Jadad
			<p>[81], Lucas 2010 [82]-[83], Lucas 2012 [72]-[74], Sullivan 2006 [84]. Brak danych dotyczących fazy indukcji w badaniu Fiellin 2006 [33]-[40]. Indukcja za pomocą buprenorfiny przez 8 dni w badaniu Bell 2007 [50]-[51]. Faza indukcji 6-10 dni w badaniu Bickel 2008 [59]-[60].</p> <p><u>Potencjalna meta-analiza możliwa była w odniesieniu do podobnych schematów i celów badań:</u> Bell 2007 [50]-[51] i Gunderson 2010 [58] (nadzorowane stosowanie leków w ośrodku vs nienadzorowane stosowanie leków w warunkach domowych).</p> <p><u>Podobne, ale nie takie same schematy i cele dotyczyły badań:</u> Fiellin 2006 [33]-[40] (standardowe leczenie, leki wydawane 1xtydzień vs standardowe leczenie, leki wydawane 3xtydzień vs zintensyfikowane leczenie, leki wydawane 3xtydzień), Amass 2001 [52]-[54] (leki wydawane i przyjmowane codziennie w ośrodku, 8 mg/dobę + 2 mg/dobę vs leki wydawane i przyjmowane 3xtydzień w ośrodku, 16 mg/dobę + 4 mg/dobę w poniedziałki i środy, 24 mg/dobę + 6 mg/dobę w piątki vs leki wydawane 3xtydzień, przyjmowane w ośrodku i w domu, 8 mg/dobę + 2 mg/dobę), Amass 2000 [55]-[57] (codzienne wydawanie leku w ośrodku w dawce 8 mg/ 24 godziny vs lek wydawany co 2 dzień w ośrodku w dawce 8 mg/ 48 godziny vs lek wydawany co 2 dzień w ośrodku w dawce 16 mg/ 48 godzin.) <u>oraz badań:</u> badanie o akronimie POATS [19]-[30] (leczenie i standardowe poradnictwo dotyczące uzależnienia vs leczenie i zintensyfikowane poradnictwo dotyczące uzależnienia), Miotto 2012 [67]-[68] (leczenie uzależnienia w prywatnej klinice vs standardowe leczenie uzależnienia vs intensywny program leczenia uzależnienia), Mitchell 2013 [79] (standardowe ambulatoryjne leczenie uzależnienia vs rozszerzone ambulatoryjne</p>	<p>ryzykownych zachowań zwiększających ryzyko zakażenia wirusem HIV (Mitchell 2013 [79]).</p> <ul style="list-style-type: none"> opublikowano wyniki tyko wtórnej analizy porównującej efekty leczenia uczestników stosujących wcześniej heroinę z tymi stosującymi opioidy przepisane na receptę (Nielsen 2012 [80]-[81]). uczestniczenie w leczeniu uzależnienia, o którym informowali sami uczestnicy badania podczas wizyt w ośrodku, pozytywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów (opiatów lub oksykodonu) lub kokainy, wizyty w ośrodku w ramach leczenia zakażenia wirusem HIV, czas trwania (miesiące) leczenia przeciwwirusowego, zmiany w stężeniu RNA wirusa HIV i w liczbie limfocytów CD4, odsetek wizyt w ambulatorium lub hospitalizacji (Lucas 2010 [82]-[83]). stosowanie się do zaleceń leczenia (Lucas 2012 [72]-[74]). stosowanie zakazanych substancji (opiodów lub kokainy) w oparciu o informacje pochodzące od uczestników, jak i testy toksykologiczne moczu, liczba limfocytów CD4, logarytm dziesiętny (\log_{10}) stężenia RNA wirusa HIV wariant 1, stosowanie się do zaleceń leczenia dotyczących przyjmowania połączenia buprenorfiny z naloksonem oraz leków stosowanych w trakcie terapii zakażenia wirusem HIV, wyniki badań dotyczących funkcjonowania wątroby, ryzykowne zachowania związane z możliwością przekazania zakażenia wirusem HIV w oparciu o skalę ARI, stan zdrowia mierzony za pomocą kwestionariusza <i>Medical Outcomes Study 36-item Short Form Health Survey</i> (Sullivan 2006 [84]). częstość stosowania opioidów zgłoszona przez uczestników badania, maksymalny czas trwania abstynencji od opioidów zgłoszony przez uczestników badania i potwierdzony za pomocą testów toksykologicznych moczu, odsetek uczestników kontynuujących udział w badaniu (retencja), czas trwania leczenia i 		

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Produkt łączony BUPRENORFINA/NALOKSON w różnych schematach terapeutycznych						
Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat badania i schemat dawkowania	Oceniene punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena w skali Jadad
			<p>leczenie uzależnienia), <i>Lucas 2010 [82]-[83] (leczenie w ramach praktyki klinicznej vs leczenie w ramach programu terapii uzależnień),</i> <i>Sullivan 2006 [84] (standardowe leczenie i poradnictwo vs standardowe leczenie).</i> Różne schematy i cele badań: <i>Amass 2011 [31]-[32] (bezpośrednia indukcja produktu łączonego buprenorfina/nalokson vs pośrednia indukcja za pomocą buprenorfiny, potem przejście na produkt łączony buprenorfina/nalokson,</i> <i>Woody 2008 [41]-[49] (14 dni detoksyfikacji vs 12 tygodni leczenia podtrzymującego),</i> <i>Bickel 2008 [59]-[60] (leczenie i sesje z terapeutą vs leczenie i sesje z użyciem programu komputerowego vs leczenie i standardowe sesje),</i> <i>Ling 2009 [61]-[66] (7 dni zmniejszania dawki vs 28 dni zmniejszania dawki),</i> <i>Blondell 2010 [69]-[71] (zmniejszana dawka leku vs stała dawka),</i> <i>Edelman 2013 [77]-[78] (standardowe vs rozszerzone poradnictwo w zakresie ryzyka zakażenia wirusem HIV w czasie kontaktów seksualnych),</i> <i>Nielsen 2012 [80]-[81] (leczenie standardowe poradnictwo vs leczenie i terapia behawioralno-poznawcza vs leczenie i terapia wzmacniania motywacji do pozytywnych zachowań vs leczenie i terapia behawioralno-poznawcza i terapia wzmacniania motywacji do pozytywnych zachowań),</i> <i>Lucas 2012 [72]-[74] (krótkotrwałe leczenie uzależnienia (18 dni) vs długotrwałe leczenie uzależnienia (52 tygodnie).</i> Potencjalna meta-analiza wykluczała możliwość analizy badań z ustalonymi dawkami leków (Amass 2001 [52]-[54], Amass 2000 [55]-[57], Ling 2009 [61]-[66]), z badaniami, w których dawkę leków dostosowywano do indywidualnych potrzeb uczestników badań (badanie o akronimie POATS [19]-[30], Amass 2011 [31]-[32], Fiellin 2006 [33]-[40], Woody 2008 [41]-[49], Bell 2007 [50]-[51], Gunderson 2010 [58], Bickel 2008 [59]-[60], Miotto 2012 [67]-[68], Blondell 2010 [69]-[71], </p>	<p>udziału w badaniu, abstynencja od kokainy zgłoszona przez uczestników badania i potwierdzony za pomocą testów toksykologicznych moczu, udział w wizytach kontrolnych w ośrodku i w sesjach terapeutycznych (Fiellin 2013 [75]-[76]),</p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów, czas trwania abstynencji od opioidów, zgłoszony przez uczestników badania, stosowanie substancji uzależniających, w tym kokainy, w oparciu o zgłoszenia uczestników i potwierdzone testami toksykologicznymi moczu, odsetek pacjentów, którzy zmienili terapię, stosowanie się do zaleceń leczenia produktem łączonym buprenorfina/nalokson i przeciwwirusowego, ocena częstości zachowań ryzykownych związanych z zakażeniem wirusem HIV w oparciu o skalę ARI, udział w wizytach kontrolnych i czas ich trwania, efekty leczenia przeciwwirusowego (Tetrault 2012 [85]-[86]). <p><u>Potencjalna meta-analiza możliwa była jedynie w odniesieniu do podobnych punktów końcowych analizowanych w badaniach:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek uczestników, którzy przerwali leczenie w fazie wstępnej badania: Amass 2001 [52]-[54], Amass 2000 [55]-[57], • odsetek uczestników, którzy przerwali leczenie w fazie właściwej badania: Amass 2001 [52]-[54], Amass 2000 [55]-[57], • odsetek uczestników, którzy ukończyli badanie: Amass 2001 [52]-[54], Amass 2000 [55]-[57], Miotto 2012 [67]-[68], Blondell 2010 [69]-[71], Fiellin 2013 [75]-[76], Edelman 2013 [77]-[78], Mitchell 2013 [79], Tetrault 2012 [85]-[86], • ocena nasilenia głodu narkotykowego: badanie o akronimie POATS [19]-[30], Ling 2009 [61]-[66], • ocena nasilenia uzależnienia w oparciu o skalę ASI: Amass 2011 [31]-[32], Bickel 2008 [59]-[60], Mitchell 2013 [79], • kontynuacja leczenia (odsetek uczestników): 		

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Produkt łączony BUPRENORFINA/NALOKSON w różnych schematach terapeutycznych						
Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat badania i schemat dawkowania	Oceniene punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena w skali Jadad
			<p><i>Edelman 2013 [77]-[78], Mitchell 2013 [79], Nielsen 2012 [80]-[81], Lucas 2010 [82]-[83], Lucas 2012 [72]-[74], Sullivan 2006 [84], Fiellin 2013 [75]-[76], Tetrault 2012 [85]-[86]).</i></p> <p><i>Podobną dawkę produktu łączonego buprenorfina/nalokson (8 mg/dobę + 2 mg/dobę) stosowano w badaniach z ustalonymi dawkami (Amass 2001 [52]-[54], Amass 2000 [55]-[57]).</i></p> <p><i>Zakresy stosowanych dawek buprenorfiny w produkcie łączonym buprenorfina/nalokson podano w badaniach (8-32 mg/dobę - badanie o akronimie POATS [19]-[30], 8-24 mg/dobę - Amass 2011 [31]-[32], Mitchell 2013 [79], Nielsen 2012 [80]-[81], 10-24 mg/dobę - Miotto 2012 [67]-[68], 2-24 mg/dobę - Woody 2008 [41]-[49], 12-16 mg/dobę (większość uczestników badania) i maksymalna dawka buprenorfiny w produkcie łączonym buprenorfina/nalokson 32 mg/dobę - Gunderson 2010 [58], 6, 12 lub 18 mg/dobę z możliwością modyfikacji - Bickel 2008 [59]-[60], 16-24 mg/dobę - Sullivan 2006 [84], Edelman 2013 [77]-[78]).</i></p> <p><i>Maksymalną dopuszczalną dawkę buprenorfiny w produkcie łączonym buprenorfina/nalokson podano w badaniu Blondell 2010 [69]-[71] (16 mg/dobę) i Fiellin 2013 [75]-[76], Tetrault 2012 [85]-[86] (24 mg/dobę).</i></p> <p><i>Mediany dawek buprenorfiny w produkcie łączonym buprenorfina/nalokson podano w badaniach: Lucas 2010 [82]-[83] (16 mg/dobę) i Lucas 2012 [72]-[74] (8, 16, 20 mg/dobę w 1., 2., 3. dniu), średnią dawkę buprenorfiny w produkcie łączonym buprenorfina/nalokson podawano w badaniach: Fiellin 2006 [33]-[40] (17,5±2,5 mg/dobę) i Bell 2007 [50]-[51] (11-12 mg/dobę I-II grupa).</i></p>	<p><i>Bickel 2008 [59]-[60], Miotto 2012 [67]-[68], Sullivan 2006 [84],</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <i>kontynuacja leczenia (liczba dni): Edelman 2013 [77]-[78], Mitchell 2013 [79],</i> <i>zadowolenie z leczenia: Ling 2009 [61]-[66], Sullivan 2006 [84],</i> <i>profil bezpieczeństwa: badanie o akronimie POATS [19]-[30], Amass 2011 [31]-[32], Woody 2008 [41]-[49], Bell 2007 [50]-[51], Lucas 2012 [72]-[74].</i> 		
<p>Podsumowując, podobieństwa między badaniami dotyczyły jedynie dość jednorodnej populacji, czyli osób dorosłych i młodzieży w wieku co najmniej 15 lat uzależnionych od opioidów oraz oceny badań w skali Jadad. Ze względu na znaczne zróżnicowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • metodyki badań (w układzie równoległym vs w układzie naprzemiennym (brak okresu wytlukania)), • schematów przeprowadzenia badań (standardowe leczenie vs zintensyfikowane leczenie, z uwzględnieniem lub bez uwzględnienia dodatkowych form terapii psychospołecznej, leczenie w ramach praktyki klinicznej vs leczenie w ramach programów leczenia uzależnienia, różne formy dawkowania połączenia buprenorfiny z naloksonem – ustalone dawki vs dostosowane do potrzeb uczestników (z podaniem zakresu stosowanych dawek lub ich mediany lub średniej), zmniejszana dawka vs stała dawka), • celów przeprowadzenia badań (porównanie detoksyfikacji vs leczenie podtrzymujące, leczenie krótkotrwałe vs długotrwałe, krótki okres zmniejszania dawki w celu odstawiania leku vs długi okres), <ul style="list-style-type: none"> • czasu trwania leczenia i okresu obserwacji, • analizowanych punktów końcowych (rodzaju analizowanych punktów końcowych i ich definicji), 						

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Produkt łączony BUPRENORFINA/NALOKSON w różnych schematach terapeutycznych						
Referencje	Opis badania	Populacja	Schemat badania i schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena w skali Jadad
meta-analiza możliwa byłaby jedynie w odniesieniu do wyników badań: Amass et al. 2001 [52]-[54] i Amass et al. 2000 [55]-[57], jednak ze względu na to, że w publikacjach nie podano liczebności poszczególnych grup, ostatecznie meta-analizy nie przeprowadzono.						

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



14.5. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w badaniach

Tabela 268. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w porównaniu do placebo lub buprenorfiny w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opiatów [1]-[2a].

[1] Fudala 2003, [2] Fudala 1999, [2a] NCT00015028		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i>, podtyp IIA.</p> <p>Ośrodki: 8 ośrodków w Stanach Zjednoczonych (faza podwójnie zamaskowana), 12 ośrodków w Stanach Zjednoczonych (faza otwarta).</p> <p>Ocena w skali Jadad: 4/5.</p> <p>Ocena w skali GRADE: wysoka.</p>	<p>Dorośli osoby (18-59 lat) uzależnione od opiatów.</p> <p>Liczebność grup: <i>Zrandomizowani N=326</i> <i>Populacja ITT (brak danych)</i> <i>Populacja PP N=323</i></p> <p>Grupa badana: produkt łączony buprenorfina/nalokson, N=109</p> <p>Grupa kontrolna: buprenorfina, N=105 Grupa kontrolna: placebo, N=109.</p> <p><i>Badanie ukończyło N=243</i></p> <p>Grupa badana: produkt łączony buprenorfina/nalokson, N=98 Grupa kontrolna: buprenorfina, N=101 Grupa kontrolna: placebo, N=97.</p> <p>Schemat podania: Grupa badana: produkt łączony buprenorfina/nalokson: 16 mg/dobę + 4 mg/dobę Grupa kontrolna: buprenorfina: 16 mg/dobę Grupa kontrolna: placebo.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 4 tygodnie faza podwójnie zamaskowana, 48 tygodni faza otwarta.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 52 tygodnie.</p>
		<p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek próbek moczu, w których nie wykryto śladów opiatów, • odsetek uczestników badania, którzy zgłosili głód narkotykowy (opiatowy), • ocena ogólnego stanu na podstawie skali wizualno-analogowej w okresie od rejestracji do badania oraz od ostatniej wizyty, dokonana przez uczestników badania i przez badaczy, • odsetek próbek moczu, w których nie wykryto śladów innych substancji uzależniających (amfetaminy, barbituranów, benzodiazepin, kokainy, metadonu), • odsetek uczestników badania kontynuujących terapię, • profil bezpieczeństwa.
		<p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> • 27 uczestników badania nie ukończyło fazy podwójnie zamaskowanej (8,3%)*: I grupa N=11 (11,2%)*, grupa II N=4 (3,8%)*, grupa III N=12 (11,0%)*.
	<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • osoby spełniające kryteria DSM-IV uzależnienia od opiatów, które wyraziły zgodę na leczenie uzależnienia, • wiek 18-59 lat, • pisemna zgoda na udział w badaniu i spełnienie warunków protokołu badania klinicznego. 	<p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciężarne lub karmiące kobiety, • stan zdrowia niepozwalający na udział w badaniu, • stężenie aminotransferazy alaninowej lub asparaginianowej przekraczające ponad 3-krotnie górną granicę normy, • diagnoza psychiatryczna (oparta na kryteriach DSM-IV oś I) wskazująca na uzależnienie inne niż od opiatów, nikotyny lub kofeiny, • stosowanie metadonu, octanu lewometadylu lub naltreksonu w ciągu 14 dni przed rejestracją do badania.
<p>Komentarz i ograniczenia badania</p> <p>Badanie RCT (nie opisano metody randomizacji), podwójnie zamaskowane (4 tygodnie, potem faza otwarta), tabletki były identyczne pod względem wyglądu i smaku; grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji); 27 uczestników badania nie ukończyło fazy podwójnie zamaskowanej: badana grupa N=11, grupa kontrolna (buprenorfina) N=4, grupa kontrolna (placebo) N=12, uczestnicy ci weszli do fazy otwartej badania; 3 uczestników (po 1 z każdej grupy) po randomizacji nie otrzymało leków i zostali oni wykluczeni z analiz.</p>		

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 269. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w porównaniu do placebo lub buprenorfiny w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opiatów [1]-[2a].

Analizowany parametr		Grupa badana Buprenorfina/nalokson N=109	Grupa kontrolna Buprenorfina N=105	Grupa kontrolna Placebo N=109
Płeć, n (%)	Kobiety	41 (37,6)*	35 (33,3)*	38 (34,9)*
	Mężczyźni	68 (62,4)	70 (66,7)	71 (65,1)
Wiek (lata), średnia±SD		38,1±8,3	36,6±8,9	38,0±9,3
Rasa, n (%)	Biała	65 (59,6)	62 (59,0)	238 (50,4)
	Czarna	32 (29,4)	35 (33,3)	142 (30,1)
	Latynoska	8 (7,3)	6 (5,7)	79 (16,7)
	Rdzeni Amerykanie	2 (1,8)	0 (0)	4 (0,8)
	Azjatycka lub mieszkańcy wysp pacyficznych	2 (1,8)	2 (1,9)	9 (1,9)

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Masa ciała (kg), średnia±SD		72,3±13,9	73,4±13,6 [^]	75,8±16,4
Wzrost (cm), średnia±SD		172,0±9,6	173,5±8,8 ^{^^}	172,7±9,6
Wskaźnik określający potrzebę zastosowania leczenia przeciw uzależnieniu, średnia±SD**		7,6±1,4	7,6±1,1	7,5±1,1
Czas trwania uzależnienia (miesiące)	Mediana (zakres)	84 (6; 393)	84 (3; 420)	84 (6; 468)
	Zakres międzykwartylowy	180	168	144
Uczestnictwo w programie leczenia uzależnienia, terapia podtrzymująca metadonem lub octanem lewometadyli, n (%)		55 (50,5)	57 (54,8) ^{^^^}	52 (48,1) ^{^^^}
Dochód (\$)	Mediana (zakres)	15 500 (0; 150 000)	18 000 (0; 78 000)	15 000 (0; 110 000)
	Zakres międzykwartylowy	17 000	20 400	20 000
Rodzaj zatrudnienia w ostatnich 3 latach, n (%)	Pełen etat	59 (54,1)	53 (51,0) ^{***}	49 (45,0)
	Bezrobotny	14 (12,8)	20 (19,2) ^{***}	26 (23,9)
	Brak stabilizacji w życiu w ostatnich 3 latach, n (%)	1 (0,9)	1 (1,0)	3 (2,8)

* wartości obliczone przez autorów analizy. ** wynik w oparciu o wskaźnik nasilenia uzależnienia (ang. *Addiction Severity Index*) od 0 (leczenie niepotrzebne) do 9 (leczenie konieczne). [^] dane 103 uczestników badania; ^{^^} dane 104 uczestników badania; ^{^^^} dane 104 uczestników badania, ^{^^^} dane 108 uczestników badania, ^{***} dane 104 uczestników badania.

Tabela 270. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [3]-[5].

[3] Kamien et al. 2008, [5] Amass et al. 1999, [4] Branstetter t al. 2008			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
<p>RCT, podwójnie zamaskowane, podwójnie pozorowane (ang. <i>double-dummy</i>), jednoośrodkowe, w układzie równoległym, <i>non-inferiority</i>, podtyp IIA.</p> <p>Ośrodki: 1 ośrodek w Stanach Zjednoczonych.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 5/5.</p> <p>Ocena w skali GRADE: wysoka.</p>	<p>Dorośle osoby (18 lat) uzależnione od opioidów.</p> <p>Liczebność grup:</p> <p><i>Zrandomizowani (populacja ITT) N=268</i></p> <p>Grupa badana I: produkt łączony buprenorfina/nalokson + placebo, N=82</p> <p>Grupa badana II: produkt łączony buprenorfina/nalokson + placebo, N=58</p> <p>Grupa kontrolna I: metadon + placebo, N=52</p> <p>Grupa kontrolna II: metadon + placebo, N=76.</p> <p><i>Ukończyli badanie N=70</i></p> <p>Grupa badana I: produkt łączony buprenorfina/nalokson + placebo, N=16</p> <p>Grupa badana II: buprenorfina/nalokson + placebo, N=14</p> <p>Grupa kontrolna I: metadon placebo, N=18</p> <p>Grupa kontrolna II: metadon placebo, N=22.</p> <p>Schemat podania:</p> <p>Grupa badana I: produkt łączony buprenorfina/nalokson 8 mg/dobę + 2 mg/dobę + placebo,</p> <p>Grupa badana II: produkt łączony buprenorfina/nalokson 16 mg/dobę + 4 mg/dobę + placebo,</p> <p>Grupa kontrolna I: metadon 45 mg/dobę + placebo,</p> <p>Grupa kontrolna II: metadon 90 mg/dobę + placebo.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 17 tygodni.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 17 tygodni.</p> <p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • czas trwania abstynencji w ciągu 17 tygodni trwania badania, • odsetek uczestników badania, u których stwierdzono ujemne wyniki 12 kolejnych testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów, • odsetek uczestników badania, u których stwierdzono pomyślną indukcję leczenia, zdefiniowaną jako przyjęcie co najmniej 1 dawki leku w ciągu pierwszych co najmniej 6 dni, • odsetek uczestników badania stosujących się do zaleceń lekarskich, co mierzono za pomocą liczby dawek leku przyjętych przez każdą osobę, • odsetek uczestników badania stosujących zakazane narkotyki/ leki, inne niż narkotyki opioidowe, • odsetek uczestników badania kontynuujących terapię (retencja) od pierwszego dnia badania do przyjęcia ostatniej dawki leku, • odsetek uczestników, którzy ukończyli badanie, • wpływ seksualnej, fizycznej lub emocjonalnej przemocy na funkcjonowanie uczestnika badania oceniany w oparciu o wskaźnik nasilenia uzależnienia (ASI), • zmiany w funkcjonowaniu uczestników badania, oceniane w oparciu o wyniki wskaźnika nasilenia uzależnienia (ASI) na zakończenie leczenia, • profil bezpieczeństwa. 	
		<p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> • 196 uczestników badania (73,1%)*: grupa badana I: N=66 (80%), grupa badana II: N=44 (76%), grupa kontrolna I: N=34 (65%), grupa kontrolna II: N=54 (71%). 	
		<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek 18 lat, • dobry stan zdrowia, • spełnianie kryteriów DSM-IV dotyczące uczestników badania uzależnionych od opioidów oraz kryteria FDA dotyczące leczenia podtrzymującego metadonem, • uzależnienie od heroiny lub opioidów przepisywanych na receptę lub stosowanie terapii podtrzymującej metadonem, • pisemna zgoda na udział w badaniu. 	<p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • psychoza, zaburzenia maniakalno-depresyjne, organiczne zaburzenia psychiatryczne lub ciężka choroba (np. choroba sercowo-naczyniowa, choroba wątroby).
<p>Komentarz i ograniczenia badania</p> <p>Badanie RCT (alokacja metodą najmniejszego prawdopodobieństwa z uwzględnieniem: płci, stosowania lub nie metadonu i/lub leczenia lub nie w ośrodku oraz okresu regularnego stosowania opioidów (< lub ≥15 lat)), podwójnie zamaskowane (tabletki buprenorfiny i buprenorfiny w połączeniu naloksonem były identyczne z tabletkami placebo, a roztwory metadonu i placebo były w podobnych pojemnikach i miały podobny smak i kolor); grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji); z badania utracono 196 uczestników badania: grupa badana I: N=66 (80%), grupa badana II: N=44 (76%), grupa kontrolna I: N=34 (65%), grupa kontrolna II: N=54 (71%).</p>			

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 271. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [3]-[5].

Analizowany parametr		Grupa badana Buprenorfina/nalokson		Grupa kontrolna Metadon	
		8 mg/dobę N=82	16 mg/dobę N=58	45 mg/dobę N=52	90 mg/dobę N=76
Płeć, n (%)	Kobiety	24 (29,3)*	17 (29,3)*	10 (19,2)*	26 (34,2)*
	Mężczyźni	58 (70,7)	41 (70,7)	42 (80,8)	50 (65,8)
Wiek (lata), średnia±SE		37,2±1,2	38,9±1,4	40,3±1,5	38,1±1,2
Rasa, n (%)	Biała	41 (50,0)	30 (51,7)	25 (48,1)	35 (46,0)
	Czarna	14 (17,1)	9 (15,5)	12 (23,1)	15 (19,7)
	Latynoska	26 (31,7)	16 (27,6)	13 (25,0)	26 (34,2)
	Azjatycka	0 (0)	1 (1,7)	1 (1,9)	0 (0)
	Inna	1 (1,2)	2 (3,4)	1 (1,9)	0 (0)
Czas trwania edukacji, średnia±SE		11,7±0,2	12,6±0,3	12,1±0,3	12,1±0,2
Wcześniejsze leczenie metadonem, n (%)		50 (61,0)	39 (67,2)	35 (67,3)	49 (64,5)
Przeniesienie z leczenia podtrzymującego metadonem do badania, n (%)		4 (4,8)	2 (3,4)	1 (1,9)	3 (3,9)
Dawka podtrzymująca metadonu w czasie przeniesienia, średnia±SE		54,5±12,3	40,0±0,0	30,0±0,0	44,0±10,2
Wcześniejsze leczenie w ośrodku, n (%)		10 (12,2)	10 (17,2)	14 (26,9)	9 (11,8)
Czas trwania regularnego przyjmowania opioidów, średnia±SE		9,2±1,1	10,2±1,3	12,4±1,4	10,0±1,2
Liczba dni stosowania heroiny w ciągu ostatnich 30 dni, średnia±SE		26,9±0,9	26,3±1,1	26,7±1,1	26,3±0,9
Uzależnienie według kryteriów DSM-IV, n (%)	Kokaina	22 (26,8)	17 (29,3)	19 (36,5)	17 (22,4)
	Marihuana	16 (19,5)	12 (20,7)	5 (9,6)	10 (13,6)
	Amfetamina	7 (8,5)	8 (13,8)	4 (7,7)	10 (13,1)
	Środki uspokajające	4 (4,9)	4 (6,9)	3 (5,8)	1 (1,3)
	Nikotyna	37 (45,1)	21 (36,2)	26 (50,0)	37 (48,7)
	Alkohol	20 (24,4)	16 (27,6)	14 (26,9)	24 (31,6)
	Środki halucynogenne	2 (2,4)	3 (5,2)	0 (0)	1 (1,3)
	Środki inhalacyjne	3 (3,7)	2 (3,4)	1 (1,9)	0 (0)
	Fencyklidyna	4 (4,9)	4 (6,9)	3 (5,8)	1 (1,3)

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 272. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [6].

[6] Kakko 2007		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, <i>non-inferiority</i> , podtyp IIA. Ośrodki: 2 ośrodki w Szwecji. Ocena w skali <i>Jadad</i> : 5/5. Ocena w skali <i>GRADE</i> : wysoka.	Dorosłe osoby (ponad 20 lat) uzależnione od heroiny. Liczebność grup: <i>Zrandomizowani (populacja ITT) N=96</i> Grupa badana: produkt łączony buprenorfina/nalokson, N=48 Grupa kontrolna: metadon, N=48. Schemat podania: Grupa badana: produkt łączony buprenorfina/nalokson 16-32 mg/dobę (wysokość dawki buprenorfiny) Grupa kontrolna: metadon 70-120 mg/dobę.	Okres leczenia: 24 dni fazy podwójnie zamaskowanej, 6 miesięcy fazy pojedynczo zamaskowanej. Okres obserwacji: 7 miesięcy.
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	<ul style="list-style-type: none"> • 21 uczestników badania (21,9%)*: grupa badana N=11 (22,9%)*, grupa kontrolna N=10 (20,8%)*.
Kryteria włączenia <ul style="list-style-type: none"> • uzależnienie od heroiny w oparciu o kryteria DSM-IV, trwające ponad 1 rok, • wiek powyżej 20 lat, • akceptacja zasad leczenia, • pisemna zgoda na udział w badaniu. 		Kryteria wykluczenia <ul style="list-style-type: none"> • choroba psychiczna (demencja lub psychoza) wpływająca na zdolność uczestnika badania do dostarczenia zgody na udział w badaniu, • inne klinicznie istotne zaburzenia psychiczne, z wyjątkiem tych kontrolowanych za pomocą terapii,

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



	<ul style="list-style-type: none"> ciężkie choroby, z wyjątkiem tych kontrolowanych za pomocą terapii, leczenie za pomocą leków przeciwnapadowych lub disulfiramu, ciąża lub plany zajścia w ciążę lub karmienie.
Komentarz i ograniczenia badania	
<p>Badanie RCT (randomizacja komputerowa, blokowa), podwójnie zamaskowane (podjęzykowe tabletki zawierające połączenie buprenorfiny z naloksonem lub placebo były identyczne, podobnie kapsułki zawierające metadon lub placebo były identyczne); grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji) z wyjątkiem płci: 21 uczestników utracono z badania: grupa badana N=11 (przymusowa rezygnacja N=2, wycofanie się N=8, rezygnacja z powodu działań niepożądanych N=1), grupa kontrolna N=10 (przymusowa rezygnacja N=2, wycofanie się N=6, rezygnacja z powodu działań niepożądanych N=2).</p>	

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 273. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [6].

Analizowany parametr		Grupa badana Buprenorfina/nalokson N=48	Grupa kontrolna Metadon N=48
Płeć, n (%)	Kobiety	5 (10,4)*	15 (31,3)*
	Mężczyźni	43 (89,6)*	33 (68,7)*
Wiek (lata), średnia±SD		34,8±8,9	36,5±8,9
Czas trwania uzależnienia od heroiny (lata), średnia±SD		9,4±6,0	10,2±7,0
Dożylne stosowanie narkotyków, n (%)*		46 (95,8)	46 (95,8)
Zakażenie wirusem zapalenie wątroby typu B, n (%)*		7 (14,6)	4 (8,3)
Zakażenie wirusem zapalenie wątroby typu C, n (%)*		39 (81,3)	42 (87,5)
Zakażenie wirusem HIV, n (%)*		1 (2,1)	1 (2,1)

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 274. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [7]-[8].

[7] Magura 2009, [8] NCT00367302		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>RCT, brak zamaskowania, wieloośrodkowe, w układzie równoległym, <i>non-inferiority</i>, podtyp IIA. Ośrodki: 23 ośrodki w Stanach Zjednoczonych. Ocena w skali <i>Jadad</i>: 2/5. Ocena w skali GRADE: średnia.</p>	<p>Dorośli osoby (18-65 lat) uzależnione od opioidów. Liczebność grup: <i>Zrandomizowani (populacja ITT) N=133</i> Grupa badana: produkt łączony buprenorfina/nalokson, N=77 Grupa kontrolna: metadon, N=56 Schemat podania: Grupa badana: produkt łączony buprenorfina/nalokson maksymalna dawka 32 mg/dobę (wysokość dawki buprenorfiny), Grupa kontrolna: metadon maksymalna dawka 70 mg/dobę.</p>	<p>Okres leczenia: 3 miesiące. Okres obserwacji: 3 miesiące.</p> <p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> ukończenie leczenia w trakcie pobytu w więzieniu lub po wypuszczeniu na wolność, zamiar kontynuacji leczenia po wypuszczeniu na wolność, zgłoszenie się do ośrodka leczenia uzależnienia po wypuszczeniu na wolność, ponowne skazanie na karę więzienia, stosowanie zakazanych opiatów po wypuszczeniu na wolność, ponowne aresztowanie, waga zarzutów postawionych po ponownym aresztowaniu, profil bezpieczeństwa.
	<p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> 17 uczestników badania (12,8%)*: grupa badana N=17 (22,1%)*, grupa kontrolna N=0 (0%)*. 	
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> skazany włączony do programu KEEP (ang. <i>Key Extended Entry Program</i>) leczenia podtrzymującego metadonem, którym obejmowano skazanych na karę więzienia spełniających następujące kryteria: uzależnienie od opioidów, wyrok więzienia wynoszący do 1 roku lub zatrzymanie w więzieniu pod zarzutami, które w przypadku skazania nie będą się wiązały z wyrokiem więzienia dłuższym niż 1 rok, wiek 18-65 lat, skazany na więzienie przez co najmniej 10 dni i mniej niż 90 dni (kryterium bardziej restrykcyjne niż w programie KEEP w celu objęcia uczestników badania obserwacją już po ich wyjściu z więzienia), uczestnicy badania pozostaną po wyjściu na wolność w pobliżu ośrodka, pisemna zgoda na udział w badaniu. 		<ul style="list-style-type: none"> leczenie metadonem w więzieniu (program KEEP umożliwił kontynuację leczenia podtrzymującego metadonem), stosowanie metadonu nieprzepisanego przez lekarza w ciągu ostatnich 3 dni, stosowanie większej dawki metadonu niż 20 mg/dobę, objawy psychiatryczne (np. schizofrenia, zaburzenie schizoaktywne) wymagające interwencji psychiatrycznej lub leczenia lekami przeciwpsychotycznymi, zakażenie wirusem HIV i poniżej 200 limfocytów T w mm krwi i/lub ciężkie, oportunistyczne zakażenie wymagające leczenia lub stosowanie leku przeciwwirusowego atazanawir, niedostateczna znajomość języka angielskiego utrudniająca wywiad lekarski.
Komentarz i ograniczenia badania		

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Badanie RCT (randomizacja prosta, ponieważ część uczestników zrandomizowanych do grupy badanej nie otrzymała leczenia, przeprowadzono dodatkowo randomizację adaptacyjną), brak zamaskowania, grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji) z wyjątkiem częstości stosowania buprenorfiny przed skazaniem na karę więzienia; utracono z badania 17 uczestników z grupy badanej (brak zgody na leczenie buprenorfiną N=4, brak personelu medycznego potrzebnego do indukcji leku N=3, zastosowanie metadonu w dniu indukcji buprenorfiny N=3, wykluczenie z przyczyn medycznych N=3, nieobecność N=2, decyzja o dokończeniu detoksyfikacji metadonem N=1, naruszenie zasad obowiązujących w więzieniu N=1) i żaden uczestnik badania z grupy kontrolnej.

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 275. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [7]-[8].

Analizowany parametr		Grupa badana Buprenorfina/nalokson N=60	Grupa kontrolna Metadon N=56
Rasa, n (%)	Czarna	15* (25)	14* (25)
	Latynoska	39* (65)	35* (62)
Zatrudnieni na pełen lub część etatu, n (%)		21* (35)	27* (48)
Ukończona szkoła średnia, n (%)		43* (72)	36* (64)
Nielegalna działalność, jako główne źródło dochodu, n (%)		25* (42)	16* (29)
Ubezpieczony w czasie aresztowania, n (%)		18* (30)	20* (36)
Bezdomny w czasie aresztowania, n (%)		6* (10)	9* (16)
Aresztowanie w związku z przestępstwem przeciw mieniu, n (%)		27* (45)	31* (55)
Aresztowanie w związku z narkotykami, n (%)		22* (37)	18* (32)
Wiek (lata), średnia±SD		38,4±7,9	40,7±9,1
Liczba zatrzymań w wieku dorosłym, średnia±SD		22,3±16,2	21,8±18,2
Liczba dni, w czasie których stosowano narkotyki/ leki w okresie 30 dni przed uwieszeniem, średnia±SD	Heroina lub inne opioidy nieprzepisane na receptę	28,0±6,4	28,6±4,8
	Heroina	27,9±6,5	28,6±4,8
	Inne opioidy nieprzepisane na receptę	2,3±4,5	1,6±3,4
	Metadon (nie na receptę)	2,2±4,5	1,5±3,4
	Inne zakazane opioidy na receptę^	0,4±1,6	0,9±3,3
	Alkohol (≥4 drinków na dobę)	4,4±10,5	4,4±10,0
	Kokaina/krak	12,3±13,5	11,2±13,1
Środki sedacyjne/uspokajające		0,7±2,2	1,4±5,1
Leczenie metadonem, n (%)		27* (45)	27* (48)
Leczenie metadonem w więzieniu, n (%)		44* (73)	45* (80)
Stosowanie metadonu w więzieniu w ciągu ostatnich 6 miesięcy, n (%)		12* (20)	6* (11)
Leczenie buprenorfiną przepisaną na receptę, n (%)		4* (7)	1* (2)
Stosowanie buprenorfiny, n (%)^^		17* (28)	6* (11)

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ najczęściej stosowanymi opioidami na receptę, po metadonie, były oksykodon i hydrokodon.

^^ stosowanie buprenorfiny przepisanej na receptę lub nie, istotnie statystycznie więcej uczestników z grupy badanej stosowało buprenorfinę przed skazaniem na karę więzienia.

Tabela 276. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [9]-[14].

[9] Saxon 2012, [10] Hser 2014, [11] Potter 2013, [12] Crist 2013, [13] Clarke 2014, [14] NCT00315341		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
RCT, prospektywne, otwarte, faza IV, w układzie równoległym, (nie podano jakiego typu było to badanie superiority/ non-inferiority), podtyp IIA. Ośrodki: 8 ośrodków w Stanach Zjednoczonych. Ocena w skali Jadad: 3/5. Ocena w skali GRADE: średnia.	Dorosłe osoby (≥18 lat) uzależnione od opioidów. Liczebność grup: <i>Zrandomizowani (populacja ITT) N=1269</i> Grupa badana: produkt łączony buprenorfina/nalokson, N=750 Grupa kontrolna: metadon, N=529 <i>Badanie ukończyło N=731</i> Grupa badana: produkt łączony buprenorfina/nalokson, N=340 Grupa kontrolna: metadon, N=391. Schemat podania: Grupa badana: produkt łączony buprenorfina/nalokson maksymalna dawka: 32 mg/dobę, średnia dawka: 22,1 mg/dobę (wysokość dawki buprenorfiny), Grupa kontrolna: metadon średnia dawka: 93,2 mg/dobę (nie ustalono górnej granicy dawki).	Okres leczenia: 24 tygodnie. Okres obserwacji: 32 tygodnie.
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	Oceniane punkty końcowe
	• 535 osób nie uwzględniono w badaniu (42,2%)*: grupa badana N=398 (53,1%)*, grupa kontrolna N=137 (25,9%)*.	<ul style="list-style-type: none"> zmiany w stężeniu aminotransferazy alaninowej (ALT) i asparaginianowej (AST) w porównaniu do poziomu początkowego, odsetek uczestników, którzy ukończyli badanie, odsetek wydanych dawek leków, czas trwania leczenia (retencja), profil bezpieczeństwa.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> wiek co najmniej 18 lat, spełnienie kryteriów DSM-IV dotyczących uzależnienia od opioidów, stężenie aminotransferazy alaninowej (ALT) lub asparaginianowej (AST) nie przekraczało 5-krotnie górnej granicy normy, stężenie fosfatazy zasadowej nie przekraczało 3-krotnie górnej granicy normy, pisemna zgodna na udział w badaniu. 	<ul style="list-style-type: none"> choroby serca, wątroby lub ostra psychoza, utrudniony dostęp do żył.
Komentarz i ograniczenia badania	
<p>Badanie RCT (randomizacja blokowa), otwarte; grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji) z wyjątkiem liczby wypalanych papierosów i w wynikach testów toksykologicznych moczu na obecność kokainy; 535 zrandomizowanych osób nie oceniono w badaniu: grupa badana N=398 (N=251 (63,1%) opuściło co najmniej 14 kolejnych dni leczenia, N=98 (24,6%) nie uczestniczyło w badaniu, N=14 (3,5%) nie spełniło wymagań administracyjnych, N=4 (1,0%) wycofało zgodę na udział w badaniu, N=15 (3,8%) nastąpiła zmiana stanu zdrowia, N=16 (4,0%) zaszły inne przyczyny), grupa kontrolna N=137 (N=94 (68,6%) opuściło co najmniej 14 kolejnych dni leczenia, N=15 (11,0%) nie uczestniczyło w badaniu, N=6 (4,4%) nie spełniło wymagań administracyjnych, N=2 (1,5%) wycofało zgodę na udział w badaniu, N=5 (3,7%) nastąpiła zmiana stanu zdrowia, N=15 (11,0%) zaszły inne przyczyny).</p>	

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 277. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [9]-[14].

Analizowany parametr	Grupa badana Buprenorfina/nalokson N= 738	Grup kontrolna Metadon N=529
Wiek (lata), średnia (SD)	37,5 (11,2)	37,3 (10,9)
Grupa wiekowa, n* (%)	18-24	77 (14,6)
	25-34	180 (34,0)
	35-44	124 (23,4)
	45-54	120 (22,7)
	≥55	28 (5,3)
Płeć – kobiety, n* (%)	236 (32,0)	170 (32,1)
Rasa, n* (%)	Biała	392 (74,1)
	Afroamerykanie	47 (8,9)
	Latynosi	53 (10,0)
	Inna	37 (7,0)
Lokalizacja ośrodków leczenia, n* (%)	Zachodnie wybrzeże	356 (67,3)
	Wschodnie wybrzeże	173 (32,7)
Liczba papierosów wypalanych w ciągu dnia, n* (%)[^]	0	50 (9,5)
	<10	142 (26,8)
	11-20	244 (46,1)
	21-30	64 (12,1)
	≥31	29 (5,5)
Stosowanie opioidów w ciągu ostatnich 30 dni, średnia (SD)	26,8 (6,5)	26,7 (6,6)
Stosowanie alkoholu, n* (%)	194 (26,3)	145 (27,5)
Pozytywny wynik testu toksykologicznego moczu na obecność kokainy, n* (%)^{^^}	251 (34,0)	222 (42,0)
Pozytywny wynik testu toksykologicznego moczu na obecność amfetaminy, n* (%)	64 (8,7)	50 (9,5)
Pozytywny wynik testu toksykologicznego moczu na obecność kanabinoidów, n* (%)	187 (25,3)	113 (21,4)
Dożylnie stosowanie narkotyków w ciągu ostatnich 30 dni, n* (%)	504 (68,3)	367 (69,3)
Ocena stanu fizycznego w kwestionariuszu SF-36, średnia (SD)	49,5 (9,0)	49,2 (9,4)
Ocena stanu psychicznego w kwestionariuszu SF-36, średnia (SD)	39,4 (12,3)	38,8 (12,9)

* wartości obliczone przez autorów analizy. [^] p<0,05, ^{^^} p<0,001.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 278. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [15]-[16].

[15] Otiashvili 2013, [16] NCT01131273		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>RCT, otwarte, jednoosrodkowe, w układzie równoległym, nie podano jakiego typu (<i>superiority czy non-inferiority</i>), otwarte, podtyp IIA. Ośrodki: Jednoosrodkowe (1 ośrodek w Gruzji). Ocena w skali Jadad: 3/5. Ocena w skali GRADE: średnia.</p>	<p>Dorośli uczestnicy uzależnieni od opioidów. Liczebność grup: <i>Zrandomizowani N=80</i> Grupa badana: produkt łączony buprenorfina/nalokson, N=40, Grupa kontrolna: metadon, N=40. Schemat podania: Średnia dawka buprenorfiny w produkcie łączonym buprenorfina/nalokson 8,5 mg/dobę (SD: 8,5 mg/dobę; zakres: 4-16 mg/dobę). Średnia dawka metadonu 39 mg/dobę (SD: 17,8 mg/dobę; zakres: 17-80 mg/dobę).</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 12 tygodni. <u>Okres obserwacji:</u> 20 tygodni.</p>
	<p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> N=12 (15,0%)* uczestników utracono w trakcie leczenia i N=14 (17,5%)* w trakcie obserwacji: w grupie badanej N=5 (12,5%)* w okresie leczenia i N=7 (17,5%)* w okresie obserwacji, w grupie kontrolnej N=7 (17,5%)* w okresie leczenia i obserwacji. 	<p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek uczestników, którzy ukończyli badanie, stosowanie opioidów oceniane w oparciu o liczbę pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu, stosowanie narkotyków/leków raportowane przez uczestników badania w okresie 7 wcześniejszych dni, ocena nasilenia głodu narkotykowego, ocena nasilenia uzależnienia od opioidów w skali ASI, ocena nasilenia ryzykownych zachowań w skali RAB, liczba i czas trwania odbytych sesji poradnictwa, odsetek uczestników kontynuujących leczenie (retencja), czas trwania leczenia, profil bezpieczeństwa.
	<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> dorośle osoby uzależnione od opioidów z fizjologicznymi cechami uzależnienia od ≥3 lat zgodnie z kryteriami ICD-10, wiek ≥25 lat, ≥10 wstrzyknięć buprenorfiny w ciągu ostatnich 30 dni, pozytywny wynik testu toksykologicznego moczu na obecność buprenorfiny i/lub opioidów, nie stosowanie metadonu w ramach leczenia podtrzymującego w ciągu ostatnich 4 tygodni, stały pobyt w Tbilisi i brak planów dotyczących przeprowadzki, dostarczenie numeru telefonu, pod którym uczestnik będzie dostępny, chęć i możliwość uczestniczenia w badaniu, w tym codzienne wizyty w ośrodku, zгода na udział w badaniu. 	<p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> brak.
<p>Komentarz i ograniczenia badania</p> <p>Badanie RCT (randomizacja blokowa), brak zamaskowania badania; grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych, z wyjątkiem zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (patrz tabela z charakterystyką populacji); N=12 uczestników utracono w trakcie leczenia i N=14 uczestników w trakcie obserwacji: w grupie badanej N=5 w okresie leczenia i N=7 w okresie obserwacji, w grupie kontrolnej N=7 w okresie leczenia i obserwacji.</p>		

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 279. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [15]-[16].

Analizowany parametr	Grupa badana Buprenorfina/nalokson N=40	Grupa kontrolna Metadon N=40	
Wiek (lata), średnia (SD)	33,1 (5,2)	34,3 (6,1)	
Płeć - mężczyźni, n (%)	39,0 (97,5)	37,0 (92,5)	
Wykształcenie (lata), średnia (SD)	14,7 (3,0)	14,9 (2,7)	
Bezrobotni, n (%)	22,0 (55,0)	24,0 (60,0)	
Stan cywilny – zamężne/żonaci, n (%)	18,0 (48,0)	20,0 (50,0)	
Stosowanie narkotyków/leków (lata), średnia (SD)	5,3 (3,8)	6,2 (5,3)	
Liczba dni stosowania narkotyków/leków w ciągu ostatnich 30 dni, (lata), średnia (SD)	Heroina	Brak danych	3,4 (5,9)
	Buprenorfina	15,0 (5,0)	15,3 (6,6)
	Inne opioidy	10,5 (10,2)	10,6 (10,3)
	Stymulanty	1,7 (2,5)	1,4 (2,3)
	Benzodiazepiny	4,7 (7,5)	3,7 (7,2)
	Marihuana	3,4 (8,3)	0,8 (1,7)

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Ocena nasilenia głodu narkotykowego, (lata), średnia (SD)		77,5 (20,35)	84 (20,46)
Zakażenie wirusem HIV, n (%)^	Wynik pozytywny	0 (0)	0 (0)
	Wynik negatywny	40 (100)	39 (100)
Zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C, n (%)^	Wynik pozytywny	25 (62,5)	33 (84,6)
	Wynik negatywny	15 (37,5)	6 (15,4)

^ 1 uczestnik z grupy kontrolnej odmówił przeprowadzenia badań.

Tabela 280. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [17]-[18].

[17] Neumann 2013, [18] NCT00879996			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
RCT, otwarte, wielośrodkowe, w układzie równoległym, nie podano jakiego typu (<i>superiority czy non-inferiority</i>), otwarte, podtyp IIA. Ośrodki: Wielośrodkowe (2 ośrodki w Stanach Zjednoczonych). Ocena w skali Jadad: 3/5. Ocena w skali GRADE: średnia.	Dorosli uczestnicy uzależnieni od opioidów i z przewlekłym bólem. Liczebność grup: <i>Zrandomizowani N=54</i> Grupa badana: produkt łączony buprenorfina/nalokson, N=26, Grupa kontrolna: metadon, N=28. Schemat podania: Średnia dawka buprenorfiny w produkcie łączonym buprenorfina/nalokson 14,93 mg/dobę (zakres dawek produktu łączonego buprenorfina/nalokson: 4-16 mg/dobę/ 1-4 mg/dobę). Średnia dawka metadonu 29,09 mg/dobę (zakres dawek metadonu: 20-60 mg/dobę).	Okres leczenia: 24 tygodnie. Okres obserwacji: 24 tygodnie. Oceniane punkty końcowe <ul style="list-style-type: none"> • odsetek uczestników, którzy ukończyli badanie, • ocena nasilenia bólu w skali NRS, • odsetek uczestników kontynuujących leczenie (retencja), • ocena funkcjonowania w skali NRS, • stosowanie leków/narkotyków zgłaszane przez uczestników badania oraz oceniane w oparciu o testy toksykologiczne moczu, • stosowanie alkoholu, • profil bezpieczeństwa. 	
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji		
	<ul style="list-style-type: none"> • N=28 (51,9%)* uczestników utracono: w grupie badanej N=13 (50,0%)*, w grupie kontrolnej N=15 (53,6%)*. 		
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥18 lat, • udokumentowany (badanie lekarskie i badanie RTG, tomografii komputerowej lub MRI) przewlekły ból, nie wynikający z choroby nowotworowej, związany z rdzeniem kręgowym lub dużym stawem (np. biodrowym, kolanowym, brakowym), • uzależnienie od opioidów zgodnie z wynikiem >4 wskaźnika DAST i zgodnie z kryteriami DSM-IV-TR, • zgoda na udział w badaniu. 		<ul style="list-style-type: none"> • bezdomni lub na zwolnieniu warunkowym, • niezdolni do wyrażenia zgody na udział w badaniu (np. z powodu zaburzeń neurologicznych, w tym demencji lub zaburzeń poznawczych, psychozy) lub brak zgody lekarza prowadzącego, • współistniejące schorzenia psychiczne (np. schizofrenia), • w badaniu EKG wydłużony odcinek QT i/lub wcześniejsze schorzenia serca lub płuc, • stosowanie leków przeciwwskazanych przy stosowaniu metadonu lub buprenorfiny, • wcześniejsze leczenie podtrzymujące z zastosowaniem metadonu lub buprenorfiny, • ciąża. 	
Komentarz i ograniczenia badania			
Badanie RCT (randomizacja blokowa), brak zamaskowania badania; grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych, z wyjątkiem oceny funkcjonowania (patrz tabela z charakterystyką populacji); N=28 uczestników utracono: w grupie badanej N=13, w grupie kontrolnej N=15.			

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 281. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [17]-[18].

Analizowany parametr	Grupa badana Buprenorfina/nalokson N=26	Grupa kontrolna Metadon N=28
Wiek (lata), średnia (SD)	39,0 (10,9)	37,7 (8,6)
Płeć - mężczyźni, n (%)	17 (65,4)	12 (42,9)
Rasa - biała, n (%)	20 (76,9)	26 (92,9)
Stan cywilny - zamężne/żonaci, n (%)	5 (19,2)	9 (32,1)
Wykształcenie - wyższe, n (%)	9 (34,6)	12 (42,9)
Bezrobotni, n (%)	18 (69,2)	19 (67,9)
Ubezpieczenie zdrowotne - Medicaid, n (%)	17 (65,4)	12 (42,9)
Wiek, w którym rozpoczęto stosowanie opioidów (lata), średnia (SD)	31,2 (11,2)	28,0 (6,5)

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Wiek, w którym pojawiło się uzależnienie od opioidów (lata), średnia (SD)	33,7 (10,7)	31,3 (7,1)	
W wywiadzie uzależnienie od alkoholu lub leków/narkotyków w rodzinie, n (%)	13 (50,0)	18 (64,3)	
Wcześniejsze leczenie ambulatoryjne, n (%)	13 (50,0)	12 (42,9)	
Wcześniejsze leczenie zamknięte, n (%)	15 (57,7)	10 (35,7)	
Wcześniejsze leczenie zaburzeń psychicznych, n (%)	13 (50,0)	15 (53,6)	
Liczba aresztowań, średnia (SD)	4,6 (7,1)	3,2 (5,5)	
Wyrok skazujący, n (%)	14 (53,8)	11 (39,3)	
Liczba wyroków skazujących, średnia (SD)	3,0 (4,7)	1,5 (3,5)	
Ocena nasilenia bólu, średnia (SD)	5,9 (2,1)	6,9 (1,4)	
Ocena funkcjonowania, średnia (SD)	4,4 (2,0)	5,6 (1,7)	
Pozytywny wynik testu toksykologicznego moczu, n (%)	na obecność opiatów	10 (38,5)	10 (35,7)
	na obecność kokainy	1 (3,9)	6 (21,4)
	na obecność innych substancji odurzających	10 (38,5)	10 (35,7)
Zgłoszenie stosowania opiatów, n (%)	8 (30,8)	13 (46,4)	
Zgłoszenie stosowania alkoholu, n (%)	6 (23,1)	6 (21,4)	
Zgłoszenie stosowania innych substancji odurzających, n (%)	7 (26,9)	11 (39,3)	

Tabela 282. Charakterystyka nierandomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w porównaniu do metadonu i braku leczenia w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [87].

[87] Rapeli 2007		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Non-RCT, otwarte, w układzie równoległym, jednoośrodkowe, nie podano jakiego typu (<i>superiority/ non-inferiority</i>), podtyp IIA.</p> <p>Ośrodki: 1 ośrodek w Finlandii.</p> <p>Ocena w skali NOS: wiarygodne.</p> <p>Ocena w skali GRADE: niska.</p>	<p>Dorose osoby (18-50) uzależnione od opioidów.</p> <p>Liczebność grup: Brak danych ilu uczestników badania zarejestrowano. <i>Ukończyli badanie N=50</i> Grupa badana: produkt łączony buprenorfina/nalokson, N=17 Grupa kontrolna I: metadon, N=16 Grupa kontrolna II: brak leczenia, N=17.</p> <p>Schemat podania: Grupa badana: produkt łączony buprenorfina/nalokson średnia dawka 15,8 mg/dobę + 3,9 mg/dobę (SD: 3,2 mg/dobę + 0,8 mg/dobę, zakres: 8-24 mg/dobę + 2-6 mg/dobę), Grupa kontrolna I: metadon średnia dawka 53,4 mg/dobę (SD: 18,6 mg/dobę, zakres: 30-105 mg/dobę), Grupa kontrolna II: brak leczenia.</p>	<p>Okres leczenia: około 3 tygodni.</p> <p>Okres obserwacji: około 3 tygodni.</p>
	<p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena zdolności poznawczych: uwagi, pamięci roboczej i pamięci werbalnej. 	
<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek 18-50 lat, spełnienie kryteriów DSM-IV dotyczących uzależnienia od opioidów, rozpoczęcie zastępczego leczenia uzależnienia od opioidów w ciągu ostatnich 6 tygodni, pisemna zgoda na udział w badaniu. 	<p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> niekontrolowane uzależnienie od wielu substancji, ciężka choroba alkoholowa, ciężka choroba psychiczna według kryteriów DSM-IV, inna niż zaburzenia spowodowane uzależnieniem od narkotyków, ciężkie uszkodzenia mózgu, przewlekłe choroby neurologiczne, w wywiadzie psychozy, z wyjątkiem indukowanych narkotykami, napady padaczkowe, zakażenie wirusem HIV, ciąża, upośledzenie umysłowe. 	
<p>Komentarz i ograniczenia badania</p> <p>Badanie non-RCT, otwarte; grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji) z wyjątkiem inteligencji werbalnej, czasu trwania edukacji, stosowania w ostatnim miesiącu benzodiazepin, marihuany i nikotyny; brak danych ile osób wycofało się z badania.</p>		

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 283. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w nierandomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [87].

Analizowany parametr		Grupa badana Buprenorfina/nalokson N=17	Grupa kontrolna I Metadon N=16	Grupa kontrolna II Brak leczenia N=17
Wiek (lata), średnia±SD		28,1±6,3	30,8±8,8	31,1±11,2
Płeć, n (%)	Kobiety	7 (41,2)*	9 (56,3)*	9 (52,9)*
	Mężczyźni	10 (58,8)*	7 (43,7)*	8 (47,1)*
Inteligencja werbalna, średnia±SD		102,4±8,4	98,4±8,7^	105,4±9,8^
Czas trwania edukacji, średnia±SD		11,1±2,2^^	10,4±2,0^	13,0±1,7^/^^
Uzależnienie, n (%)	Opioidy	17* (100)	16* (100)	-
	Alkohol	1* (6)	0* (0)	-
	Amfetamina	2* (11)	0* (0)	-
	Benzodiazepiny	15* (89)	16* (100)	-
	Marihuana	2* (11)	1* (6)	-
Stosowanie opioidu, od którego uczestnik jest uzależniony w ostatnim miesiącu, n (%)	Buprenorfina	17* (100)	12* (75)	-
	Heroina	0* (0)	2* (13)	-
	Metadon	0* (0)	2* (13)	-
Inne substancje uzależniające stosowane w ostatnim miesiącu, n (%)	Alkohol	3* (17)	1* (6)	1* (6)
	Amfetamina	5* (29)	3* (19)	0* (0)
	Benzodiazepiny	16* (94)	15* (94)	0* (0)
	Marihuana	4* (24)	6* (38)	0* (0)
	Nikotyna	17* (100)	16* (100)	6* (35)
Czas trwania zastępczej terapii uzależniania od opioidów (dni), średnia±SD		11,0±8,1**	14,3±7,4*	-*/**
Czas trwania uzależnienia od opioidów, średnia±SD		10,0±3,5	12,1±7,7*	-*/**
Czas trwania uzależnienia od jakiegokolwiek substancji uzależniającej, średnia±SD		15,7±5,0**	16,9±8,7*	-*/**

Istotna statystycznie ($p < 0,05$) różnica między grupami: ^ na korzyść grupy kontrolnej II (brak leczenia) względem grupy kontrolnej I (metadon), ^^ na korzyść grupy kontrolnej II (brak leczenia) względem grupy badanej (produkt łączony buprenorfina/nalokson), * częstsze stosowanie w grupie kontrolnej I (metadon) względem grupy kontrolnej II (brak leczenia), ** częstsze stosowanie w grupie badanej (produkt łączony buprenorfina/nalokson) względem grupy kontrolnej II (brak leczenia).

Tabela 284. Charakterystyka nierandomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w porównaniu do metadonu i braku leczenia w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [88].

[88] Rapeli 2009		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Non-RCT, otwarte, w układzie równoległym, jednoośrodkowe, nie podano jakiego typu (<i>superiority/ non-inferiority</i>), podtyp IIA. Ośrodki: 1 ośrodek w Finlandii. Ocena w skali NOS : wiarygodne. Ocena w skali GRADE : niska.	Dorosłe osoby (18-50 lat) uzależnione od opioidów oraz benzodiazepin. Liczebność grup: Zarejestrowano $N=69$ Grupa badana: produkt łączony buprenorfina/nalokson, $N=28$ Grupa kontrolna I: metadon, $N=22$ Grupa kontrolna II: brak leczenia, $N=19$ Ukończyli badanie $N=43$ Grupa badana: produkt łączony buprenorfina/nalokson, $N=15$ Grupa kontrolna I: metadon, $N=13$ Grupa kontrolna II: brak leczenia, $N=15$ Schemat podania: Grupa badana: produkt łączony buprenorfina/nalokson (brak danych dla naloksonu) 80% uczestników badania i buprenorfina 20% uczestników badania Test I: średnia dawka buprenorfiny 17,3 mg/dobę (SD: 3,6 mg/dobę, zakres: 12-24 mg/dobę), średnia dawka benzodiazepin 27,7 mg/dobę (SD: 24,1 mg/dobę) Test I: średnia dawka buprenorfiny 22,7 mg/dobę (SD: 2,9 mg/dobę, zakres: 16-28 mg/dobę), średnia dawka benzodiazepin 21,0 mg/dobę (SD: 11,1 mg/dobę) Grupa kontrolna I: metadon Test I: średnia dawka metadonu 72,9 mg/dobę (SD: 35,2 mg/dobę, zakres: 35-150 mg/dobę), średnia dawka benzodiazepin 26,2 mg/dobę (SD: 18,5 mg/dobę), Test II: średnia dawka metadonu 125,7 mg/dobę (SD: 35,8 mg/dobę, zakres: 70-180 mg/dobę), średnia dawka benzodiazepin 26,5 mg/dobę (SD: 10,0 mg/dobę) Grupa kontrolna II: brak leczenia.	Okres leczenia: 9 miesięcy. Okres obserwacji: 9 miesięcy. Oceniane punkty końcowe
		• ocena zdolności poznawczych: pamięci roboczej, pamięci werbalnej, konsolidacji pamięci.
		Osoby utracone z okresu badania i obserwacji
		• 26 uczestników badania (37,7%)*.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> wiek 18-50 lat, rodowici Finowie, diagnoza uzależnienia od opioidów i benzodiazepin (według kryteriów DSM-IV), rozpoczęcie zastępczego leczenia uzależnienia od opioidów w ciągu ostatnich 2 miesięcy, leczenie substytucyjne metadonem, buprenorfiną lub połączeniem buprenorfiny z naloksonem, pisemna zgoda na udział w badaniu. 	<ul style="list-style-type: none"> niekontrolowane uzależnienie od wielu substancji, ciężka choroba alkoholowa, ciężka choroba psychiczna według kryteriów DSM-IV, inna niż zaburzenia spowodowane uzależnieniem od narkotyków, ciężkie uszkodzenia mózgu, przewlekłe choroby neurologiczne, w wywiadzie psychozy, z wyjątkiem indukowanych narkotykami, napady padaczkowe, zakażenie wirusem HIV, ciąża, upośledzenie umysłowe.
Komentarz i ograniczenia badania	
<p>Badanie non-RCT, otwarte; grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji) z wyjątkiem czasu trwania edukacji, stosowania benzodiazepin i nikotyny w ciągu miesiąca przed testami zdolności poznawczych, liczbą uczestników badania z zaburzeniami osobowości; 26 osób utracono z badania: N=8 z powodu zastosowania substancji uzależniających przed testem, N=14 z grup leczonych substytucyjnie oraz N=4 z grupy osób nieuzależnionych utracono między testem I i testem II.</p>	

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 285. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w nierandomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [88].

Analizowany parametr	Grupa badana Buprenorfina/nalokson /buprenorfina N=15	Grupa kontrolna I:Metadon N=13	Grupa kontrolna II: Brak leczenia N=15	
Wiek przy teście I (lata), średnia±SD	27,7±6,8	29,2±6,8	28,7±9,6	
Płeć, n (%)	Kobiety	4 (26,7)*	7 (53,8)*	8 (53,3)*
	Mężczyźni	11 (73,3)*	6 (46,2)*	7 (46,7)*
Inteligencja werbalna, średnia±SD	99,4±9,3	100,6±11,4	104,1±9,6	
Czas trwania edukacji (lata), średnia±SD[^]	10,5±2,0	10,1±1,2	12,6±1,3	
Substancje opioidowe stosowane w ostatnim miesiącu przed testem I, n (%)	Buprenorfina	15* (100)	11* (85)	-
	Heroina	0* (0)	2* (15)	-
Inne substancje uzależniające stosowane w ostatnim miesiącu przed testem I i testem II, n (%)	Alkohol	2* (13) i 1* (7)	2* (15) i 2* (15)	1* (7) i 1* (7)
	Amfetamina	2* (13) i 1* (7)	2* (8) i 2* (8)	-
	Benzodiazepiny[^]	15* (100) i 15* (100)	13* (100) i 13* (100)	0* (0) i 0* (0)
	Benzodiazepiny (dodatkowe dawki)	6* (42) i 5* (33)	5* (38) i 5* (38)	-
	Marihuana	6* (40) i 4* (27)	4* (31) i 4* (31)	-
	Nikotyna[^]	15* (100) i 15* (100)	13* (100) i 13* (100)	5* (33) i 5* (33)
Czas trwania terapii zastępczej, średnia±SD	Test I	19±12	21±14	-
	Test II	224±17	213±25	-
Uczestnicy badania uzależnieni od innych substancji przed testem I, n (%)	Alkohol	0* (0)	0* (0)	0* (0)
	Amfetamina	0* (0)	0* (0)	-
	Benzodiazepiny	15* (100)	13* (100)	-
	Marihuana	3* (20)	2* (15)	-
	Nikotyna	15* (100)	13* (100)	5* (33)
Uczestnicy z diagnozą schorzeń psychicznych według kryteriów DSM-IV przed testem I, n (%)	3* (20)	2* (15)	0* (0)	
Uczestnicy z diagnozą zaburzeń osobowości według kryteriów DSM-IV przed testem I, n (%)[^]	9* (59)	9* (54)	0* (0)	
Czas trwania uzależnienia od opioidów przed testem I, średnia±SD	9,0±2,9	11,4±5,5	-	
Czas trwania uzależnienia od jakiegokolwiek substancji uzależniającej przed testem I, średnia±SD	13,4±5,2	15,0±5,1	-	
Uczestnicy stosujący przeciwdepresanty, n (%)	Test I	6* (40)	7* (54)	b.d.
	Test II	8* (53)	6* (46)	b.d.
Uczestnicy stosujący benzodiazepiny, n (%)	Test I	14* (93)	11* (87)	b.d.
	Test II	15* (100)	13* (100)	b.d.
Uczestnicy stosujący inne środki hipnotyczne niż benzodiazepiny, n (%)	Test I	3* (20)	2* (15)	b.d.
	Test II	1* (7)	1* (8)	b.d.
Uczestnicy stosujący neuroleptyki, n (%)	Test I	1* (7)	3* (20)	b.d.
	Test II	1* (7)	1* (8)	b.d.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Uczestnicy stosujący środki (nieopiodowe) redukujące objawy odstawienia lub ból, n (%)	Test I	6* (40)	5* (42)	b.d.
	Test II	2* (13)	4* (25)	b.d.

* wartości obliczone przez autorów analizy. Istotnie statystycznie ($p < 0,05$) różnice między grupami: ^ na korzyść (dłuższy czas trwania edukacji, rzadsze stosowanie substancji uzależniających (benzodiazepiny i nikotyna) oraz rzadsze zaburzenia osobowości) grupy kontrolnej II (brak leczenia) względem grupy badanej (buprenorfina lub produkt łączony buprenorfina/nalokson) i grupy kontrolnej I (metadon).

Tabela 286. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [19]-[30].

Badanie o akronimie POATS: [19] Weiss et al. 2010, [20] Weiss et al. 2011, [21] Weiss et al. 2011, [22] Potter et al. 2010, [23]-[24] Upadhyay et al. 2010, [25] Dreifuss et al. 2013, [26] Nielsen et al. 2014, [27] Sparenborg et al. 2012, [28] Griffin et al. 2014, [29]-[30] NCT00316277		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>RCT, II faza, otwarte, wieloośrodkowe, w układzie równoległym, nie podano jakiego typu (<i>superiority/ non-inferiority</i>), podtyp IIA.</p> <p>Ośrodki: 10 ośrodków w Stanach Zjednoczonych.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 3/5.</p> <p>Ocena w skali GRADE: średnia.</p>	<p>Dorosłe osoby (≥ 18 lat) uzależnione od opioidów.</p> <p>Liczebność: <i>Zrandomizowani (populacja ITT) N=653 faza I</i> Grupa badana: produkt łączony buprenorfina/nalokson, standardowe leczenie uzależnienia + poradnictwo, N=324 Grupa kontrolna: produkt łączony buprenorfina/nalokson, standardowe leczenie uzależnienia, N=329 <i>Zrandomizowani (populacja ITT) N=360 faza II</i> Grupa badana: produkt łączony buprenorfina/nalokson + zintensyfikowane poradnictwo dotyczące uzależnienia, N=180 Grupa kontrolna: produkt łączony buprenorfina/nalokson + standardowe poradnictwo dotyczące uzależnienia, N=180.</p> <p>Schemat podania: Produkt łączony buprenorfina/nalokson: zakres dawek 8-32 mg/dobę (wysokość dawki buprenorfiny).</p>	<p>Okres leczenia: 4 tygodnie (faza I), 16 tygodni (faza II)</p> <p>Okres obserwacji: 8 tygodni (faza I), 8 tygodni (faza II) do 3,5 roku.</p>
	Oceniane punkty końcowe	
	<ul style="list-style-type: none"> • odsetek uczestników odnoszących sukces lub porażkę w leczeniu w fazie I badania, • odsetek uczestników, u których stwierdzono lub u których nie stwierdzono istotnej poprawy w fazie II badania, • ocena nasilenia głodu narkotykowego (opiodowego) na podstawie skali wizualno-analogowej (ang. <i>Visual Analog Scales; VAS</i>), • ocena nasilenia bólu w oparciu o skalę pomiaru bólu (ang. <i>Brief Pain Inventory; BPI</i>), • ocena nasilenia depresji na podstawie skali pomiaru depresji (ang. <i>Beck Depression Inventory; BDI</i>), • ocena jakości życia w oparciu o kwestionariusz SF-36, • morfologiczne i funkcjonalne zmiany w mózgu uczestników badania uzależnionych od opioidów przepisujących na receptę, • profil bezpieczeństwa. 	
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • zdolność do przeczytania, zrozumienia i dostarczenia pisemnej zgody na udział w badaniu, • wiek co najmniej 18 lat, • kobiety w wieku rozrodczym musiały wyrazić zgodę na stosowanie środków antykoncepcyjnych w trakcie badania, • zdolność do wypełnienia wymagań badania (np. uczestnictwo w cotygodniowych wizytach, zdolność do przyjmowania leków) • uzależnienie od opioidów według kryteriów DSM-IV (nie wystarczyło fizyczne uzależnienie i stosowanie opioidów przepisanych na receptę), • trwające uzależnienie fizyczne od opioidów (stosowanie przepisanych opioidów przez co najmniej 20 dni w miesiącu) i konieczność pomocy medycznej w odstawieniu opioidów, • dobry ogólny stan zdrowia lub jeśli konieczne jest leczenie medyczne/ psychiatryczne uczestnik jest pod opieką lekarza, który będzie kontynuował terapię i współpracował z badaczami, • brak psychozy, osoby psychiatrycznie stabilne w opinii badacza, • dostarczenie informacji o miejscu zamieszkania, • przed fazą indukcji uczestnik odstawił opioidy (w skali COWS > 8), • w przypadku osób stosujących opioidy w ramach leczenia bólu zgoda lekarza przepisującego leki na odstawienie przepisanych opioidów, • w przypadku osób leczących ból metadonem dawka nie mogła przekroczyć 40 mg/dobę (z wyjątkiem osób obecnie stosujących metadon w ramach terapii uzależnienia). 		<ul style="list-style-type: none"> • stan zdrowia, w którym uczestniczenie w badaniu byłoby ryzykowne, • alergia lub nadwrażliwość na buprenorfinę lub nalokson, • ciężka choroba psychiczna lub psychoza, • osoby, które wykazywały tendencje samobójcze w ciągu ostatnich 30 dni, • uzależnienie od alkoholu, środków uspokajająco-hipnotycznych lub stymulantów, wymagające natychmiastowej interwencji medycznej, • uczestniczenie w innym badaniu klinicznym z zastosowaniem eksperymentalnego leku w ciągu ostatnich 30 dni, • uczestniczenie w leczeniu podtrzymującym metadonem lub buprenorfiną w terapii uzależnienia od opioidów w ciągu ostatnich 30 dni przed rejestracją do badania, • stan prawny, który uniemożliwiłby pozostanie w miejscu zamieszkania w czasie trwania badania, • kobiety ciężarne lub karmiące lub niewyrażające zgody na testy ciążowe wymagane w ramach badania, • brak możliwości pozostawania w pobliżu ośrodków na czas trwania badania, • wyniki laboratoryjnych badań wątroby przekraczające 5-krotnie górną granicę normy, • zaplanowany zabieg chirurgiczny w ciągu następnych 6 miesięcy, który poprzedziłby uczestnictwo w fazie leczenia w badaniu, • uczestniczenie w leczeniu uzależnienia (innym od grup wsparcia).
Komentarz i ograniczenia badania		
<p>Badanie RCT (randomizacja przed fazą I z uwzględnieniem 2 czynników prognostycznych: stosowanie lub nie heroiny i odczuwanie lub nie przewlekłego bólu, randomizacja przed fazą II z uwzględnieniem zastosowanego w fazie I leczenia: standardowego lub połączonego z poradnictwem, randomizacja za pomocą interaktywnego systemu głosowego), otwarte; grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji); N=165 uczestników nie ukończyło fazy I: N=90 w grupie kontrolnej (N=88 utrata z obserwacji, N=2 zakończenie udziału w badaniu na podstawie decyzji badacza) i N=75 w grupie badanej (N=75 utrata z obserwacji), N=38 uczestników nie ukończyło fazy II: N=19 w grupie kontrolnej (N=19 utrata z obserwacji przed 13. tygodniem badania) i N=19 w grupie badanej (N=18 utrata z obserwacji przed 13. tygodniem badania, N=1 przerwanie leczenia z powodu uwięzienia).</p>		

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 287. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [19]-[30].

Analizowany parametr		Grupa badana Buprenorfina/nalokson (standardowe leczenie + poradnictwo) N=329	Grupa kontrolna Buprenorfina/nalokson (standardowe leczenie) N=324
Płeć, n (%)	Kobiety	125 (38,0)	136 (42,0)
	Mężczyźni#	204 (62,0)	188 (58,0)
Wiek (lata), średnia±SD		32,9±10,1	33,5±10,3
Rasa, n (%)	Biała	301 (91,5)	295 (91,0)
Czas trwania edukacji (lata), średnia±SD		13,0±2,0	13,0±2,3
Panna/kawaler, n (%)*		162 (49,2)	164 (50,6)
Zatrudnieni na pełen etat, n (%)		210 (63,8)	201 (62,0)
Uzależnienie od alkoholu, n (%)	Ubiegły rok	14 (4,3)	11 (3,4)
	Całe życie	80 (24,3)	93 (28,7)
Uzależnienie od marihuany, n (%)	Ubiegły rok	15 (4,6)	19 (5,9)
	Całe życie	49 (14,9)	52 (16,0)
Uzależnienie od kokainy, n (%)	Ubiegły rok	11 (3,3)	11 (3,4)
	Całe życie	59 (17,9)	59 (18,2)
Uzależnienie od innych stymulantów, n (%)	Ubiegły rok	6 (1,8)	7 (2,2)
	Całe życie	31 (9,4)	10 (12,3)
Uzależnienie od środków uspokajających, n (%)	Ubiegły rok	17 (5,2)	23 (7,1)
	Całe życie	30 (9,1)	35 (10,8)
Brak uzależnienia, n (%)	Ubiegły rok	282 (85,7)	268 (82,7)
	Całe życie	180 (54,7)	164 (50,6)
Liczba dni stosowania substancji uzależniającej w ciągu ostatnich 30 dni, średnia±SD	Opioidowe środki przeciwbólowe^	27,9±4,3	28,2±3,6
	Marihuana	5,2±9,7	4,5±9,1
	Środki uspokajająco-hipnotyczne, niebędące barbituranami	3,8±7,8	2,7±8,0
	Alkohol	3,3±6,2	2,6±5,8
	Amfetamina	0,7±3,9	0,4±2,6
	Kokaina	0,5±1,7	0,5±2,3
	Barbiturany	0,1±1,2	0,3±2,6
	Heroina	0,2±0,7	0,1±0,4
Ponad 1 lek/ narkotyk		10,6±11,2	10,4±11,4
Stosowanie heroiny, n (%)		74±22,5	76±23,5
Czas trwania uzależnienia od opioidów (lata), średnia±SD		4,8±4,3	5,5±5,1
Wcześniejsze leczenie uzależnienia od opioidów, n (%)		99 (30,1)	111 (34,3)
Obecnie odczuwany przewlekły ból, n (%)		139 (42,2)	135 (41,7)
Nasilenie bólu, średnia±SD**		4,4±2,2	4,4±2,1
Wpływ bólu na codzienną aktywność, średnia±SD**		4,2±2,6	4,2±2,7

wartości obliczone przez autorów analizy. * liczba uczestników badania: grupa badana N=238, grupa kontrolna N=323. ^ najczęściej stosowanymi opiatowymi środkami przeciwbólowymi w ciągu ostatnich 30 dni były: oksykodon o wolnym uwalnianiu 35,2%, hydrokodon 32,3%, oksykodon o szybkim uwalnianiu 18,7%, metadon 6,4%, morfina 2,1%, inne 5,3%. ** wskaźnik nasilenia bólu oceniany w skali BPI oparto na 274 uczestnikach badania z przewlekłym bólem.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 288. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [31]-[32].

[31] Amass et al. 2011, [32] NCT00604188		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>RCT, faza IV, podwójnie zamaskowane (faza indukcji), potem otwarte, podwójnie pozorowane (ang. <i>double-dummy</i>), prospektywne, wielośrodkowe, międzynarodowe, w układzie równoległym, <i>non-inferiority</i>, podtyp IIA.</p> <p>Ośrodki: 19 ośrodków w Europie.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 5/5.</p> <p>Ocena w skali GRADE: wysoka.</p>	<p>Dorośli osoby i młodzież (≥ 15 lat) uzależnione od opioidów.</p> <p>Liczebność: <i>Zrandomizowani</i> N=188 <i>Populacja ITT</i> N=187</p> <p>Grupa badana (bezpośrednia indukcja): produkt łączony buprenorfina/nalokson, N=93, Grupa kontrolna (pośrednia indukcja za pomocą buprenorfiny): produkt łączony buprenorfina/nalokson, N=94, <i>Ukończyli badanie</i> N=136</p> <p>Grupa badana (bezpośrednia indukcja): produkt łączony buprenorfina/nalokson, N=66, Grupa kontrolna (pośrednia indukcja za pomocą buprenorfiny): produkt łączony buprenorfina/nalokson, N=70.</p> <p>Schemat podania: Grupa badana i kontrolna: produkt łączony buprenorfina/nalokson w zakresie dawek 8-24 mg/dobę (wysokość dawki buprenorfiny).</p>	<p>Okres leczenia: 28 dni (2 dni podwójnie zamaskowanej fazy indukcji, 26 dni fazy otwartej leczenia podtrzymującego).</p> <p>Okres obserwacji: 28 dni (2 dni podwójnie zamaskowanej fazy indukcji, 26 dni fazy otwartej leczenia podtrzymującego).</p>
		<p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> N=9 (5%) nie ukończyło podwójnie zamaskowanej fazy indukcji: grupa badana (bezpośrednia indukcja) N=3/93 (3%), grupa kontrolna (pośrednia indukcja) N=6/94 (6%), N=51 (28%) nie ukończyło fazy otwartej leczenia podtrzymującego.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> uzależnienie od opioidów według kryteriów DSM-IV, kobiety niebędące w ciąży i niekarmiące, wiek co najmniej 15 lat, negatywny wynik testu toksykologicznego próbki moczu na obecność metadonu lub buprenorfiny przed randomizacją, pisemna zgoda na udział w badaniu. 		<ul style="list-style-type: none"> leczenie podtrzymujące metadonem lub buprenorfiną lub detoksyfikacja w ciągu 30 dni przed rejestracją do badania, zdiagnozowana ciężka, nieleczona choroba psychiczna, zdiagnozowane AIDS, znaczące spożycie benzodiazepin bez zaleceń lekarza lub uzależnienie od alkoholu wymagające detoksyfikacji.
Komentarz i ograniczenia badania		
<p>Badanie RCT (randomizacja komputerowa, blokowa), podwójnie zamaskowane (tabletki produktu łączonego buprenorfina/nalokson i buprenorfiny różniły się wyglądem i smakiem, placebo było identyczne do produktu łączonego buprenorfina/nalokson lub buprenorfiny, w celu zamaskowania tabletki oraz placebo podawano równocześnie); grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji); N=9 (5%) nie ukończyło podwójnie zamaskowanej fazy indukcji (grupa badana (bezpośrednia indukcja) N=3/93 (3%), grupa kontrolna (pośrednia indukcja) N=6/94 (6%)), N=51 (28%) nie ukończyło fazy otwartej leczenia podtrzymującego (grupa badana (bezpośrednia indukcja) N=27/93 (29%), grupa kontrolna (pośrednia indukcja) N=24/94 (26%)), N=32 (17%) uczestników badania utracono z obserwacji (grupa badana N=17/93 (18%), grupa kontrolna N=15/94 (16%)), N=5 (2,7%)* uczestników utracono z powodu wystąpienia działań niepożądanych (grupa badana N=1/93 (1%), grupa kontrolna N=4/94 (4%)), N=6 (3,2%)* uczestników utracono z powodu przerwania leczenia (grupa badana N=3/93 (3%), grupa kontrolna N=6/94 (6%)), N=8 (4,3%)* uczestników utracono z powodu nieprzestrzegania zaleceń protokołu badania: (grupa badana N=4/93 (4%), grupa kontrolna N=4/94 (4%)).</p>		

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 289. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [31]-[32].

Analizowany parametr	Grupa badana Buprenorfina/nalokson (bezpośrednia indukcja) N=93		Grupa kontrolna Buprenorfina/nalokson (pośrednia indukcja) N=94			
	Płeć, n (%)	Kobiety		21 (23)		
	Mężczyźni		72 (77)			
Rasa, n (%)	Biała		88 (95)			
	Inna		5 (5)			
Wiek (lata), średnia±SD (zakres)		31,0±8,4 (18; 53)		30,5±8,2 (17; 51)		
Okres stosowania heroiny (lata), średnia±SD		7,3±6,0		6,9±6,3		
Droga przyjmowania heroiny, n (%)	Dożylna		54 (58)		51 (54)	
	Palenie		24 (26)		36 (38)	

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



	Inna/ brak danych	15 (16)	7 (7)
Wcześniejsze leczenie uzależnienia od opioidów, n/N (%)		62/82 (76)	62/85 (73)

Tabela 290. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [33]-[40].

[33] Fiellin et al. 2006, [34] Sullivan et al. 2008, [35] Wang et al. 2010, [36] NCT0023283, [37] Barry et al. 2007, [38] Moore et al. 2007, [39] Fiellin et al. 2008, [40] Sullivan et al. 2010		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Badanie RCT, otwarte, w układzie równoległym, <i>superiority</i> , jednoośrodkowe, podtyp IIA. Ośrodki: 1 ośrodek w Stanach Zjednoczonych. Ocena w skali Jadad: 2/5. Ocena w skali GRADE: średnia.	Dorosłe osoby (≥18 lat) uzależnione od opioidów. Liczebność grup: <i>Zrandomizowani (populacja ITT)</i> N=166 Grupa I: produkt łączony buprenorfina/nalokson, standardowe leczenie, leki wydawane 1xtydzień, N=54 Grupa II: produkt łączony buprenorfina/nalokson, standardowe leczenie, leki wydawane 3xtydzień, N=56 Grupa III: produkt łączony buprenorfina/nalokson, standardowe leczenie + poradnictwo, leki wydawane 3xtydzień, N=56. Schemat podawania: Średnia dawka buprenorfiny w połączeniu buprenorfina/nalokson wyniosła 17,5±2,5 mg/dobę we wszystkich grupach (brak danych dla poszczególnych grup, brak istotnych statystycznie (p>0,05) różnic w wysokości średniej dawki między grupami).	Okres leczenia: 24 tygodnie. Okres obserwacji: 24 tygodnie, 2-5 lat w przypadku części uczestników (w ramach dodatkowej analizy).
		Oceniane punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> częstość stosowania opioidów zgłaszana przez uczestnika badania, odsetek próbek moczu bez śladów obecności opioidów, liczba tygodni trwania abstynencji od opioidów zgłaszana przez uczestnika badania (weryfikowana w oparciu o testy toksykologiczne próbek moczu), odsetek uczestników badania kontynuujących leczenie (odsetek uczestników, których nie wycofano z badania, którzy nie opuścili więcej niż 7 dawek leków przez 7 dni lub nie opuścili więcej niż 3 sesji z zakresu poradnictwa), liczba dni badania, w których uczestnicy brali udział, odsetek próbek moczu bez śladów obecności kokainy, zadowolenie uczestnika badania z leczenia w 12. tygodniu trwania badania, korzystanie z pomocy ośrodków zdrowia i pomocy społecznej, przestrzeganie zaleceń dotyczących stosowania leków (w oparciu o dane pochodzące od pielęgniarek i kontrolę ilości leków), ocenę występowania zachowań zwiększających ryzyko zakażenia wirusem HIV na podstawie skali oceny ryzyka zakażenia wirusem HIV/ zachorowania na AIDS przed rozpoczęciem badania oraz w 12. i 24. tygodniu trwania badania (ang. <i>AIDS/HIV Risk Inventory; ARI</i>), ocena wpływu wcześniejszego skazania na karę więzienia na skuteczność kliniczną leczenia połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach ośrodków podstawowej opieki zdrowotnej, ocena wpływu wcześniejszego stosowania heroiny lub opioidów przepisywanych na receptę lub stosowania ich obu na skuteczność kliniczną leczenia połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ramach ośrodków podstawowej opieki zdrowotnej, ocena wpływu wcześniejszego stosowania kokainy na skuteczność kliniczną leczenia połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ośrodków podstawowej opieki zdrowotnej.
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	
	<ul style="list-style-type: none"> N=91 uczestników utracono z badania (54,8%)*: grupa I N=27 (50,0%)*, grupa II N=33 (58,9%), grupa III N=31 (55,4%)*. 	
	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> wiek co najmniej 18 lat, uzależnienie od opioidów według kryteriów DSM-IV, leczenie podtrzymujące agonistami opioidów, kobiety w wieku rozrodczym wyrażające zgodę na stosowanie środków antykoncepcyjnych i comiesięczne testy ciążowe, pozytywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów, zgodą na udział w badaniu. 	<ul style="list-style-type: none"> uzależnienie od opioidów, benzodiazepin lub środków uspokajających, osoby stanowiące zagrożenie dla siebie lub innych, chorzy psychicznie lub cierpiący na depresję, ciężka choroba zagrażająca życiu.
	Komentarz i ograniczenia badania	
	Badanie RCT (brak opisu metody randomizacji), otwarte; grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji); N=91 uczestników utracono z badania: grupa I N=27 (N=20 z powodu niestosowania leków przez co najmniej 1 tydzień, N=1 z powodu opuszczenia sesji terapeutycznych, N=6 z powodu wycofania z badania), grupa II N=33 (N=25 z powodu niestosowania leków przez co najmniej 1 tydzień, N=3 z powodu opuszczenia sesji terapeutycznych, N=5 z powodu wycofania z badania), grupa III N=31 (N=25 z powodu niestosowania leków przez co najmniej 1 tydzień, N=4 z powodu opuszczenia sesji terapeutycznych, N=2 z powodu wycofania z badania).	

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 291. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [33]-[40].

Analizowany parametr		Grupa I Buprenorfina/nalokson (leczenie standardowe leki wydawane 1xtydzień) N=54	Grupa II Buprenorfina/nalokson (leczenie standardowe leki wydawane 3xtydzień) N=56	Grupa III Buprenorfina/nalokson (standardowe leczenie +poradnictwo leki wydawane 3xtydzień) N=56
Wiek (lata), średnia±SD		37,1±8,4	35,9±9,7	35,1±9,7
Płeć, n (%)	Kobiety	12 (22)*	13 (23)*	12 (21)*
	Mężczyźni	42 (78)	43 (77)	44 (79)
Rasa, n (%)	Biała	38 (70)	43 (77)	46 (82)
Zatrudnienie na pełen etat, n (%)		25 (47)	31 (55)	23 (42)
Średnie wykształcenie, n (%)		41 (77)	47 (84)	46 (84)
Miesięczny dochód (\$)		1 571±1 457	1 210±1 240	1 330±1 760
Panna/kawaler, n (%)		30 (57)	32 (57)	33 (60)
Czas trwania uzależnienia (lata), średnia±SD		8,1±7,7	8,6±8,6	7,5±7,7
Stosowanie leków przepisanych na receptę, n (%)		9 (17)	8 (15)	11 (20)
Wcześniejsze dożylnie stosowanie narkotyków, n (%)		16 (30)	17 (32)	19 (34)
Stosowanie innych substancji w ciągu ostatnich 30 dni (dni), średnia±SD	Alkohol	3,1±5,5	2,8±5,4	2,6±5,1
	Kokaina	1,2±2,4	1,6±3,6	1,5±3,1
Pozytywny wynik testu toksykologicznego moczu na obecność kokainy przy rejestracji do badania, n (%)		11 (20)	11 (20)	12 (21)
Wcześniejsza próba detoksyfikacji, n (%)		34 (67)	40 (71)	35 (64)
Wcześniejsze uczestniczenie w programie leczenia podtrzymującego metadonem, n (%)		35 (67)	33 (59)	35 (71)

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 292. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [41]-[49].

[41] Woody et al. 2008, [42] Warden et al. 2012, [43] Meade et al. 2010, [44] Subramaniam et al. 2011, [45] Chakrabarti et al. 2010, [46] Wilcox et al. 2012, [47] Wilcox et al. 2013, [48] Hill et al. 2013, [49] NCT00078130			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
<p>RCT, otwarte, wieloośrodkowe, w układzie równoległym, nie podano jakiego typu (<i>superiority</i> czy <i>non-inferiority</i>), podtyp IIA.</p> <p>Ośrodki: 6 ośrodków w Stanach Zjednoczonych.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 3/5.</p> <p>Ocena w skali GRADE: średnia.</p>	<p>Uczestnicy badania w wieku 15-21 lat uzależnieni od opioidów.</p> <p>Liczebność grup: <i>Zrandomizowani N=154</i></p> <p>Grupa badana: produkt łączony buprenorfina/nalokson, 12 tygodni leczenia, N=74</p> <p>Grupa kontrolna: produkt łączony buprenorfina/nalokson, 14 dni detoksyfikacji, N=80</p> <p><i>Populacja PP N=152</i></p> <p>Grupa badana: produkt łączony buprenorfina/nalokson, 12 tygodni leczenia, N=74</p> <p>Grupa kontrolna: produkt łączony buprenorfina/nalokson, 14 dni detoksyfikacji, N=78</p> <p><i>Ukończyli badanie N=68</i></p> <p>Grupa badana: produkt łączony buprenorfina/nalokson, 12 tygodni leczenia, N=52,</p> <p>Grupa kontrolna: produkt łączony buprenorfina/nalokson, 14 dni detoksyfikacji, N=16.</p> <p>Schemat podania:</p> <p>Grupa badana: produkt łączony buprenorfina/nalokson, 12 tygodni leczenia, 2-24 mg/dobę,</p> <p>Grupa kontrolna: produkt łączony buprenorfina/nalokson, 14 dni detoksyfikacji, 2-14 mg/dobę.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 12 tygodni.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 12 miesięcy.</p> <p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> pozytywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów w 4., 8., 12. tygodniu, odpadnięcie z udziału w badaniu, stosowanie narkotyków zgłaszane przez uczestników badania, dożylnie stosowanie narkotyków, rejestracja w innym leczeniu uzależnienia, stosowanie innych narkotyków, czynniki ryzyka odpadnięcia z udziału w badaniu, odsetek występowania ryzykownych zachowań seksualnych oraz związanych ze stosowaniem narkotyków i zakażeniem wirusem HIV i wpływ leczenia na ich występowanie, czynniki predykcyjne abstynencji, czynniki predykcyjne wpływające na dawkowanie połączenia buprenorfiny z naloksonem, wpływ czynników kompensacyjnych na ryzyko odpadnięcia z udziału w badaniu, profil bezpieczeństwa. 	
		Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	
		<ul style="list-style-type: none"> N=84 (54,5%)* uczestników badania: N=62 (77,5%)* grupa kontrolna, N=22 grupa badana (29,7%)*. 	

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> wiek 14-21 lat, uzależnienie od opioidów według kryteriów DSM z cechami uzależnienia fizjologicznego, uczestnik szukający ośrodka leczenia ambulatoryjnego, pisemna zgoda na udział w badaniu uczestników w wieku 18-21 lat i prawidłowa odpowiedź na 9 z 10 pytań dotyczących zrozumienia celu badania, pisemna zgoda na udział w badaniu uczestników w wieku 14-17 lat oraz ich rodziców, zarówno uczestnicy jak i ich rodzice musieli przejść test. 	<ul style="list-style-type: none"> stan zdrowia (fizyczny i psychiczny) utrudniający udział w badaniu lub zagrażający bezpieczeństwu uczestnika, uzależnienie od alkoholu lub środków uspokajających lub stosowanie benzodiazepin częściej niż przez 15 dni w ciągu ostatnich 28 dni, przedawkowanie w ciągu ostatnich 6 miesięcy, w trakcie co najmniej 3 prób negatywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność benzodiazepin i metadonu, stosowanie innego leczenia uzależnienia, prawdopodobieństwo skazania na karę więzienia lub zmiana miejsca zamieszkania, ciąża lub karmienie piersią, brak możliwości lub brak zgody na stosowanie środków antykoncepcyjnych, stosowanie leków psychotropowych, z wyjątkiem selektywnych inhibitorów wychwyty serotoniny.
Komentarz i ograniczenia badania	
<p>Badanie RCT (randomizacja typu <i>biased-coin</i>), otwarte: grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji); N=2 uczestników badania z grupy kontrolnej wykluczono po randomizacji (N=1 z powodu zespołu Wolff-Parkinson-White'a, N=1 brak obecności), N=84 uczestników badania przerwało leczenie: N=62 grupa kontrolna (N=32 niestosowanie się do schematu dawkowania leku, N=23 włączenie się do innego leczenia, N=2 wycofanie się z badania na własne życzenie, N=5 skazani na karę więzienia), N=22 grupa badana (N=16 niestosowanie się do schematu dawkowania leku, N=4 włączenie się do innego leczenia, N=1 wycofanie się z badania na własne życzenie, N=1 zgon).</p>	

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 293. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [41]-[49].

Analizowany parametr		Grupa badana Buprenorfina/nalokson (12 tygodni leczenia) N=74	Grupa kontrolna Buprenorfina/nalokson (14 dni detoksyfikacji) N=78
Płeć, n (%)	Kobiety	32 (43,2)*	30 (38,5)*
	Mężczyźni	42 (56,8)	48 (61,5)
Wiek (lata), średnia±SD		19,14±1,4	19,2±1,6
Wiek <18 lat, n (%)		12 (16)	14 (18)
Rasa, n (%)	Biała	56 (75,7)	56 (71,8)
	Afro-amerykańska	1 (1,4)	2 (2,6)
	Latynoska	18 (24,3)	20 (25,6)
	Filipińska	0 (0)	1 (1,3)
Stosowanie głównie, n (%)	Heroiny	42 (57)	41 (53)
	Opiatów, środków przeciwbólowych	27 (36)	25 (32)
	Wielu leków	5 (7)	11 (14)
Stosowanie (lata), mediana (1./3. kwartyl)	Heroina	1 (0/3)	1 (1/2)
	Opiaty	1 (0/3)	1 (0/2)
	Kokaina	0 (0/1)	0 (0/1)
	Marihuana	3 (1/6)	4 (2/6)
Dożyłne stosowanie narkotyków w ciągu ostatnich 30 dni, n (%)		35 (47)	36 (48)
Zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C, n (%)		12 (16,2)	16 (20,5)
Czas trwania edukacji (lata), średnia±SD		11,0±1,7	11,3±1,5
Uczniowie (ostatnich 6 miesięcy), n (%)		21 (28,4)	17 (21,8)
Pracownicy (ostatnich 6 miesięcy), n (%)		53 (71,6)	56 (71,8)

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 294. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [50]-[51].

[50] Bell et al. 2007, [51] Bell et al. 2008		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>RCT, otwarte, wieloośrodkowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i>, podtyp IIA. Ośrodki: 4 ośrodki w Australii. Ocena w skali Jadad: 3/5. Ocena w skali GRADE: średnia.</p>	<p>Dorośle osoby (>18 lat) uzależnione od heroiny. Liczebność grup: <i>Zrandomizowani (populacja ITT) N=125</i> Grupa badana: produkt łączony buprenorfina/nalokson, nadzorowane stosowanie leków, N=64 Grupa kontrolna: produkt łączony buprenorfina/nalokson, nienadzorowane stosowanie leków, N=62 <i>Populacja PP N=119</i> Grupa badana: produkt łączony buprenorfina/nalokson, nadzorowane stosowanie leków, N=61 Grupa kontrolna: produkt łączony buprenorfina/nalokson, nienadzorowane stosowanie leków, N=58 <i>Ukończyli badanie N=92</i> Grupa badana: produkt łączony buprenorfina/nalokson, nadzorowane stosowanie leków, N=49 Grupa kontrolna: produkt łączony buprenorfina/nalokson, nienadzorowane stosowanie leków, N=43. Schemat podania: Grupa badana: produkt łączony buprenorfina/nalokson, nadzorowane stosowanie leków, średnia dawka: 11 mg/dobę (wysokość dawki buprenorfiny), Grupa kontrolna: produkt łączony buprenorfina/nalokson, nienadzorowane stosowanie leków, średnia dawka: 12 mg/dobę (wysokość dawki buprenorfiny).</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 13 tygodni. <u>Okres obserwacji:</u> 6 miesięcy.</p> <p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> kontynuacja leczenia przez 3 miesiące (retencja), zmiany w stosowaniu heroiny w trakcie 3 miesięcy, zmiany w stosowaniu innych, nieopioidowych narkotyków, jakość życia i objawy psychologiczne zgłaszane w ciągu 3 miesięcy, stosowanie leków oraz dożylnie stosowanie narkotyków, profil bezpieczeństwa.
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	
	<ul style="list-style-type: none"> N=33 (26,4%)* uczestników badania odpadło z leczenia: N=15 (23,4%)* z grupy badanej, N=19 (30,6%)* z grupy kontrolnej. 	
	Kryteria włączenia	
<ul style="list-style-type: none"> wiek ponad 18 lat, podjęcie leczenia uzależnienia od heroiny w ośrodku, czas trwania uzależnienia od opioidów co najmniej 12 miesięcy, zгода na udział w badaniu. 		<ul style="list-style-type: none"> przeciwwskazania do stosowania buprenorfiny, leczenie podtrzymujące w ciągu poprzedniego miesiąca (żeby zapobiec włączeniu do badania osób, które odpadły z dotychczasowego programu leczenia, w nadziei włączenia do nienadzorowanego leczenia), ciąża, niestabilna choroba lub zaburzenia psychiczne, dotaddkowe uzależnienie od alkoholu, benzodiazepin lub stymulantów, ryzyko skazania na karę więzienia, brak stabilnej sytuacji mieszkaniowej (uznano za niebezpieczne przekazywanie zapasów leków osobom mieszkającym w przytułkach dla bezdomnych lub na ulicy), obecność partnera stosującego narkotyki i nieuczestniczącego w terapii lub mieszkanie z współlokatorami stosującymi opioidy, aktualna lub niedaleka interwencja ze strony organizacji chroniącej prawa dzieci.
Komentarz i ograniczenia badania		
<p>Badanie RCT (randomizacja blokowa), otwarte; grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji), z wyjątkiem średniej liczby dni stosowania heroiny w ostatnim miesiącu; 33 uczestników badania utracono z leczenia: N=15 z grupy badanej (N=3 naruszenie protokołu badania, brak danych dotyczących pozostałych uczestników i przyczyn ich odpadnięcia z udziału w badaniu), N=19 z grupy kontrolnej (N=3 naruszenie protokołu badania, brak danych dotyczących pozostałych uczestników i przyczyn ich odpadnięcia z udziału w badaniu).</p>		

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 295. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [50]-[51].

Analizowany parametr	Grupa badana Buprenorfina/nalokson (nadzorowane stosowanie leków) N=61	Grupa kontrolna Buprenorfina/nalokson (nienadzorowane stosowanie leków) N=58
Wiek (lata), średnia±SD	34,1±8,3	35,3±9,4

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Płeć, n (%)	Kobiety	14 (23)*	16 (28)*
	Mężczyźni	47 (77)	42 (72)
Edukacja w wieku ponad 12 lat, n (%)		34 (56)	32 (55)
Zatrudnieni, n (%)		25 (41)	20 (35)
Liczba dni stosowania opioidów (w ciągu ostatnich 28 dni), średnia±SD^		25,5±5,2	22,9±6,3
Czas trwania uzależnienia od opioidów (lata), średnia±SD		8,1±6,4	9,6±8,2
Wcześniejse leczenie uzależnienia od opioidów, n (%)		50 (82)	46 (79)
Figurują w karcie karnej, n (%)		37 (61)	35 (60)

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ istotna statystycznie różnica (p<0,05) pomiędzy grupami.

Tabela 296. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opiatów [52]-[54].

[52] Amass et al. 2001, [53] Amass et al. 1999, [54] NCT00000327			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
<p>RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie naprzemiennym, jednoośrodkowe, nie podano jakiego typu (<i>superiority</i> czy <i>non-inferiority</i>), podtyp IIA.</p> <p>Ośrodki: 1 ośrodek w Stanach Zjednoczonych.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 3/5.</p> <p>Ocena w skali GRADE: wysoka.</p>	<p>Uczestnicy badania w wieku co najmniej 18 lat uzależnieni od opioidów.</p> <p>Liczebność grup: <i>Zrandomizowani N=46</i> <i>Ukończyli badanie N=24</i></p> <p>Brak danych dotyczących liczebności poszczególnych grup.</p> <p>Grupa I: produkt łączony buprenorfina/nalokson, leki wydawane i przyjmowane codziennie w ośrodku,</p> <p>Grupa II: produkt łączony buprenorfina/nalokson, leki wydawane i przyjmowane 3xtydzień w ośrodku,</p> <p>Grupa III: produkt łączony buprenorfina/nalokson, leki wydawane 3xtydzień, przyjmowane w ośrodku i w domu.</p> <p>Schemat podania:</p> <p>Grupa I: produkt łączony buprenorfina/nalokson, leki wydawane i przyjmowane codziennie w ośrodku, 8 mg/dobę + 2 mg/dobę</p> <p>Grupa II: produkt łączony buprenorfina/nalokson, leki wydawane i przyjmowane 3xtydzień w ośrodku, 16 mg/dobę + 4 mg/dobę w poniedziałki i środy, 24 mg/dobę + 6 mg/dobę w piątki,</p> <p>Grupa III: produkt łączony buprenorfina/nalokson, leki wydawane 3xtydzień, przyjmowane w ośrodku i w domu, 8 mg/dobę + 2 mg/dobę.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 11 tygodni.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 11 tygodni.</p>	
			<p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek uczestników, którzy przerwali leczenie w fazie wstępnej badania, • odsetek uczestników, którzy przerwali leczenie w fazie właściwej badania, • odsetek uczestników, którzy ukończyli badanie.
		<p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> • 22/46 (48%)* uczestników przerwało leczenie w fazie wstępnej badania, N=11/48 (24%)* uczestników nie ukończyło wszystkich 3 schematów dawkowania: N=5 w grupie I, N=3 w grupie II, N=3 w grupie III. 	
	<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek co najmniej 18 lat, • dobry stan zdrowia, • spełnienie kryteriów według DSM-IV dotyczących uzależnienia od opioidów i kryteriów według FDA dotyczących leczenia metadonem (uzależnienie od opioidów i obecne stosowanie opioidów (potwierdzone pozytywnymi wynikami testów toksykologicznych moczu) lub objawami odstawienia (gęsia skórka, pocenie, łzawienie, ziewanie, itp.)), • pisemna zgoda na udział w badaniu. 	<p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • psychoza, choroba maniakalno-depresyjna, organiczne zaburzenia psychiczne, ciężka choroba (np. choroba sercowo-naczyniowa lub wątroby). 	
<p>Komentarz i ograniczenia badania</p> <p>Badanie RCT (brak opisu metody randomizacji), podwójnie zamaskowane (zamaskowanie dotyczyło dawki leku, uczestnicy badania i pielęgniarki wiedzieli jaki lek dostają i w jakim schemacie podawania, brak opisu metody zamaskowania), grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji); 22/46 (48%)* uczestników przerwało leczenie w fazie wstępnej badania: N=14 uczestników nie podało przyczyny wycofania się z udziału w badaniu, N=3 uczestników wycofało się z badania z powodu konfliktów w pracy i w rodzinie; N=11/48 (24%)* uczestników nie ukończyło wszystkich 3 schematów dawkowania: N=5 w grupie I, N=3 w grupie II, N=3 w grupie III, N=7 uczestników nie podało przyczyny wycofania się z udziału w badaniu, N=4 uczestników wzięło udział w innym badaniu.</p>			

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 297. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [52]-[54].

Analizowany parametr	Grupa I	Grupa II	Grupa III
	Buprenorfina/nalokson N=46		
Wiek (lata), średnia (zakres)	45,5 (22; 62)		
Płeć, n (%)	Kobiety		
	16 (34,8)*		
	Mężczyźni		
	30 (65,2)*		
Czas trwania stosowania opioidów (lata), średnia (zakres)	15,9 (1; 35)		
Koszty związane z uzależnieniem od opioidów (na tydzień; \$), średnia (zakres)	487 (25; 3150)		
Droga stosowania opioidów, n (%)	Dożylna		
	39 (19,6)*		
	Domięśniowa		
	5 (10,9)*		
	Donosowa		
	1 (2,2)*		
	Doustna		
	1 (2,2)*		
Wcześniejsze leczenie metadonem, n (%)	41 (89,1)*		
Bezpośrednie przejście z programu leczenia podtrzymującego metadonem do niniejszego badania, n (%)	7 (15,2)*		
Stosowana dawka metadonu (mg/dobę) w czasie przejścia do niniejszego badania, średnia (zakres)	41 (20; 60)		
Wcześniejsze stosowanie buprenorfiny, n (%)	1 (2,2)*		

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 298. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [55]-[57].

[55] Amass et al. 2000, [56] Kamien et al. 1998, [57] NCT00000326			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
<p>RCT, podwójnie zamaskowane, jednoośrodkowe, w układzie naprzemiennym, nie podano jakiego typu (<i>superiority czy non-inferiority</i>), podtyp IIA.</p> <p>Ośrodki: 1 ośrodek w Stanach Zjednoczonych.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 4/5.</p> <p>Ocena w skali GRADE: wysoka.</p>	<p>Uczestnicy badania w wieku co najmniej 18 lat uzależnieni od opioidów.</p> <p>Liczebność grup: Zrandomizowani N=47 Ukończyli badanie N=14</p> <p>Brak danych dotyczących liczebności poszczególnych grup.</p> <p>Grupa I: produkt łączony buprenorfina/nalokson, codzienne wydawanie leku w ośrodku,</p> <p>Grupa II: produkt łączony buprenorfina/nalokson, lek wydawany co 2 dzień w ośrodku,</p> <p>Grupa III: produkt łączony buprenorfina/nalokson, lek wydawany co 2 dzień w ośrodku.</p> <p>Schemat podania: Grupa I: produkt łączony buprenorfina/nalokson, codzienne wydawanie leku w ośrodku, 8 mg/ 24 godz.,</p> <p>Grupa II: produkt łączony buprenorfina/nalokson, lek wydawany co 2 dzień w ośrodku, 8 mg/ 48 godz.,</p> <p>Grupa III: produkt łączony buprenorfina/nalokson, lek wydawany co 2 dzień w ośrodku, 16 mg/ 48 godz.</p>	<p>Okres leczenia: 11 tygodni.</p> <p>Okres obserwacji: 11 tygodni.</p>	
		<p>Oceniane punkty końcowe</p>	<p>• odsetek uczestników, którzy przerwali leczenie w fazie wstępnej badania,</p> <p>• odsetek uczestników, którzy przerwali leczenie w fazie właściwej badania,</p> <p>• odsetek uczestników, którzy ukończyli badanie.</p>
		<p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p> <p>• 21/47 (45%) uczestników przerwało leczenie w fazie wstępnej badania, N=12/47 (26%)* uczestników nie ukończyło wszystkich 3 schematów dawkowania: N=5 w grupie I, N=5 w grupie II, N=2 w grupie III.</p>	
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> wiek co najmniej 18 lat, dobry stan zdrowia, spełnienie kryteriów według DSM-IV dotyczących uzależnienia od opioidów i kryteriów według FDA dotyczących leczenia metadonem (uzależnienie od opioidów i obecne stosowanie opioidów (potwierdzone pozytywnymi wynikami testów toksykologicznych moczu) lub objawami odstawienia (gęsia skórka, pocenie, łzawienie, ziewanie, itp.)), pisemna zgoda na udział w badaniu. 		<ul style="list-style-type: none"> psychoza, choroba maniakalno-depresyjna, organiczne zaburzenia psychiczne, poważna choroba (np. choroba sercowo-naczyniowa lub wątroby). 	
Komentarz i ograniczenia badania			
<p>Badanie RCT (brak opisu metody randomizacji), podwójnie zamaskowane (wysokość dawki leku była zamaskowana, tabletki produktu łączonego buprenorfina/nalokson, buprenorfiny i placebo były identyczne); grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji); 21/47 (45%) uczestników przerwało leczenie w fazie wstępnej badania: N=8 uczestników nie</p>			

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



podano przyczyny wycofania się z udziału w badaniu, N=2 z powodu trudności z dostosowaniem dawki, N=2 z powodu rezygnacji ich znajomych, N=1 z powodu problemów administracyjnych w ośrodku, N=2 z powodu problemów z codziennymi dojazdami do ośrodka; N=12/47 (26%)* uczestników nie ukończyło wszystkich 3 schematów dawkowania: N=5 w grupie I, N=5 w grupie II, N=2 w grupie III, N=4 uczestników nie podało przyczyny wycofania się z udziału w badaniu, N=7 uczestników wzięło później udział w innym badaniu, N=1 rozpoczął leczenie podtrzymujące metadonem w innym ośrodku.

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 299. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [55]-[57].

Analizowany parametr	Grupa I	Grupa II	Grupa III
	Buprenorfina/nalokson N=47		
Wiek (lata), średnia (zakres)	42,4 (22; 64)		
Płeć, n (%)	Kobiety		
	14 (29,8)*		
	Mężczyźni		
	33 (70,2)*		
Czas trwania stosowania opioidów (lata), średnia (zakres)	16,5 (1; 45)		
Koszty związane z uzależnieniem od opioidów (na tydzień; \$), średnia (zakres)	386,49 (105; 1750)		
Droga stosowania opioidów, n (%)	Dożylna		
	38 (80,9)*		
	Domięśniowa		
	2 (4,3)*		
	Donosowa		
	7 (14,9)*		
Wcześniejsze leczenie metadonem, n (%)	40 (85,1)*		
Bezpośrednie przejście z programu leczenia podtrzymującego metadonem do niniejszego badania, n (%)	11 (23,4)*		

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 300. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [58].

[58] Gunderson et al. 2010			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
RCT, otwarte, w układzie równoległym, jednośrodkowe, <i>non-inferiority</i> , podtyp IIA. Ośrodki: 1 ośrodek w Stanach Zjednoczonych. Ocena w skali Jadad: 2/5. Ocena w skali GRADE: średnia.	Uczestnicy badania w wieku co najmniej 18 lat uzależnieni od opioidów. Liczebność grup: <i>Zrandomizowani N=20</i> Grupa badana: produkt łączony buprenorfina/nalokson, leki wydawane i przyjmowane pod nadzorem w ośrodku, N=10 Grupa kontrolna: produkt łączony buprenorfina/nalokson, leki wydawane w ośrodku i przyjmowane w domu, N=10. Schemat podania: Produkt łączony buprenorfina/nalokson dawka w zakresie 12-16 mg/dobę (większość uczestników badania), maksymalna dawka 32 mg/dobę (wysokość dawki buprenorfiny).	Okres leczenia: 12 tygodni. Okres obserwacji: 12 tygodni.	
	Oceniane punkty końcowe		<ul style="list-style-type: none"> • pomyślne przejście fazy indukcji, • wydłużone w czasie odstawienie opioidów, • kliniczna stabilizacja.
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	<ul style="list-style-type: none"> • nie utracono żadnego uczestnika badania (0%). 	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> • wiek 18-65 lat, • uzależnienie od opioidów według kryteriów DSM-IV, • kobiety niebędące w ciąży i niekarmiące, • chęć podjęcia leczenia podtrzymującego za pomocą połączenia buprenorfiny z naloksonem, • zgoda na udział w badaniu. 	<ul style="list-style-type: none"> • długotrwałe stosowanie opioidów, takich jak metadon (ze względu na obawy związane z trudnościami z indukcją leczenia), • uzależnienie od alkoholu lub benzodiazepin według kryteriów DSM-IV, • brak fizycznego uzależnienia od opioidów (np. po poddaniu się detoksyfikacji), • niestabilni medycznie lub psychicznie, wymagający leczenia psychiatrycznego, badań lekarskich lub laboratoryjnych, • brak ubezpieczenia i zdolności do pokrycia kosztów związanych z udziałem w badaniu, w tym wizyt w ośrodku i opłat za leki. 		
Komentarz i ograniczenia badania			
Badanie RCT (brak opisu metody randomizacji), otwarte; grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji); nie utracono żadnego uczestnika badania.			

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 301. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [58].

Analizowany parametr		Grupa badana Buprenorfina/nalokson (leki stosowane pod nadzorem) N=10	Grupa kontrolna Buprenorfina/nalokson (leki stosowane bez nadzoru) N=10
Wiek (lata), średnia (zakres)		45 (23; 65)	
Płeć, n (%)	Kobiety	2 (10)*	
	Mężczyźni	18 (90)	
Rasa, n (%)	Biała	9 (45)	
	Latynoska	7 (35)	
	Czarna	4 (20)	
Czas trwania edukacji (lata), średnia±SD		13±2	
Mężatka/żonaty (z wykluczeniem separacji), n (%)		4 (20)	
Zatrudnieni (co najmniej na pół etatu), n (%)		5 (25)	
Wcześniejse aresztowania, n (%)		15 (75)	
Wcześniejse aresztowania, średnia±SD	Liczba aresztowań	7±6	
	Liczba skazań	3±4	
Wcześniejse skazanie na karę więzienia, n (%)		11 (55)	
Czas trwania kary więzienia (lata), średnia±SD		5±4	
Współistniejące schorzenia, n (%)	Zburzenia psychiatryczne (niezwiązane z uzależnieniem)^	13 (65)	
	Zakażenie wirusem HIV^^	3 (15)	
	Zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C^^	11 (55)	
Wcześniejse stosowanie opioidów, n (%)	Heroina	15 (75)	
	Opioidy przepisane na receptę	3 (15)	
	Heroina/ opioidy przepisane na receptę	2 (10)	
Częstość stosowania zakazanych substancji w ciągu ostatnich 30 dni (dni), średnia±SD		29±2	
Dożylne stosowanie narkotyków/ leków w ciągu ostatniego miesiąca, n (%)		10 (50)	
Wcześniejse stosowanie buprenorfiny (w czasie leczenia lub nielegalnie), n (%)		9 (45)	
Uzależnienie od kokainy, n (%)		8 (40)	
Stosowanie kokainy w ostatnim miesiącu, n (%)		8 (40)	
Stosowanie benzodiazepin w ostatnim miesiącu, n (%)		6 (30)	
Uzależnienie od tytoniu, n (%)		18 (90)	
Wcześniejse leczenie uzależnienia od opioidów, n (%)		18 (90)	
Wcześniejse detoksyfikacja od opioidów, n (%)		16 (80)	
Czas trwania detoksyfikacji od opioidów (dni), średnia±SD		2±1	
Leczenie podtrzymujące metadonem, n (%)		12 (60)	
Leczenie podtrzymujące buprenorfiną, n (%)		3 (15)	
Ambulatoryjne leczenie uzależnienia lub krok 12, n (%)		6 (30)	

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ dotyczy osób, które aktualnie są leczone psychiatrycznie lub u których rozpoznano objawy zaburzeń psychiatrycznych na podstawie kwestionariusza zdrowia pacjenta, u N=9 (45%) uczestników rozpoznano objawy zaburzeń psychiatrycznych.

^^ uczestnicy badania sami zgłaszali zakażenie wirusem HIV lub zapalenia wątroby lub ustalono to w oparciu o wyniki badań laboratoryjnych.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 302. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [59]-[60].

[59] Bickel et al. 2008, [60] NCT00929253		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, jednośrodkowe, (nie podano jakiego typu <i>superiority</i> czy <i>non-inferiority</i>), podtyp IIA. Ośrodki: 1 ośrodek w Stanach Zjednoczonych. Ocena w skali Jadad: 3/5. Ocena w skali GRADE: wysoka.	Uczestnicy badania w wieku co najmniej 18 lat uzależnieni od opioidów. Liczebność grup: <i>Zrandomizowani N=181</i> <i>Populacja PP N=135</i> Grupa I: produkt łączony buprenorfina/nalokson, standardowe leczenie, N=45, Grupa II: produkt łączony buprenorfina/nalokson, sesje terapeutyczne z użyciem programu komputerowego, N=45, Grupa III: produkt łączony buprenorfina/nalokson, sesje terapeutyczne z terapeutą, N=45. Schemat podania: Produkt łączony buprenorfina/nalokson w dawkach 6, 12, 18 mg/dobę w fazie leczenia podtrzymującego (dawkę można było zmodyfikować zależnie od potrzeb uczestników badania; wysokość dawki buprenorfiny).	Okres leczenia: 23 tygodnie. Okres obserwacji: 32 tygodnie.
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	Oceniane punkty końcowe <ul style="list-style-type: none"> kontynuacja abstynencji od opioidów i kokainy, odsetek wyników zaplanowanych testów toksykologicznych moczu sklasyfikowanych jako negatywne lub brakujące, kontynuacja leczenia (retencja), ocena nasilenia uzależnienia w oparciu o skalę ASI, ocena więzi uczestnika badania z terapeutą w oparciu o kwestionariusz HAQ-P (ang. <i>Helping Alliance Questionnaire – Patient Version; HAQ-P</i>), czas trwania sesji terapeutycznych uczestnika z terapeutą.
	<ul style="list-style-type: none"> N=57 uczestników utracono z badania (31,5%)* (brak danych dla poszczególnych grup). 	
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> uzależnienie od opioidów według kryteriów DSM-IV, kwalfikacja do leczenia metadonem według kryteriów FDA, wiek co najmniej 18 lat, brak zaburzeń psychicznych (np. psychozy, choroby maniako-depresyjnej) i ciężkich chorób (np. choroby sercowo-naczyniowej lub wątroby), kobiety niebędące w ciąży (co potwierdzono za pomocą testów ciążyowych przy naborze do badania i w cotygodniowych testach w trakcie trwania badania), pisemna zgoda na udział w badaniu. 		<ul style="list-style-type: none"> brak danych.
Komentarz i ograniczenia badania		
Badanie RCT (randomizacja komputerowa, stratyfikacja z uwzględnieniem: dawki połączenia buprenorfiny z naloksonem: ≤12 mg vs >12 mg, stosowanie vs niestosowanie kokainy w ubiegłym miesiącu, czas dojazdu do ośrodka: <30 minut vs >30 minut), podwójnie zamaskowane (brak opisu metody zamaskowania); grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji); N=57 uczestników utracono z badania (N=35 przerwało leczenie w trakcie fazy indukcji, N=11 przerwało leczenie z innych przyczyn (nie podano jakich)).		

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 303. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [59]-[60].

Analizowany parametr		Grupa I Buprenorfina/nalokson (standardowe leczenie) N=45	Grupa II Buprenorfina/nalokson (sesje z użyciem programu komputerowego) N=45	Grupa III Buprenorfina/nalokson (sesje z terapeutą) N=45
Płeć, n (%)	Kobiety	19 (42)*	21 (47)*	20 (44)*
	Mężczyźni	26* (58)	24* (53)	25* (56)
Rasa, n (%)	Biała	44* (98)	42* (93)	44* (98)
Stan cywilny: panna/kawaler, n (%)		26* (58)	27* (60)	34* (76)
Wykształcenie średnie, n (%)		32* (71)	31* (69)	30* (67)
Zatrudnieni, n (%)		21* (47)	22* (49)	20* (44)
Wiek (lata), średnia±SD		30,1±9,2	29,7±8,9	26,1±6,9
Miesięczny dochód (\$), mediana (przedział międzykwartyłowy)		523 (50; 1236)	675 (300; 1100)	698 (220; 1500)
Wcześniejsze leczenie, n (%)		29* (64)	32* (70)	31* (68)
Czas trwania regularnego stosowania opioidów (lata), średnia±SD		5,6±6,2	6,4±6,3	5,2±4,4
Wiek pierwszego zastosowania opioidów (lata), średnia±SD		22,4±7,9	21,8±8,2	18,9±5,3

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Liczba dni w tygodniu stosowania opioidów, średnia±SD		6,7±1,1	6,9±0,3	6,7±0,8
Preferowana droga stosowania, n (%)	Dożylnie	28* (62)	31* (68)	36* (80)
	Donosowo	17* (38)	14* (32)	9* (20)
Inne uzależnienie, n (%)	Alkohol	8* (18)	7* (16)	4* (9)
	Kokaina	11* (24)	12* (27)	7* (16)
	Środki uspokajające	6* (13)	4* (9)	3* (7)
	Marihuana	7* (16)	6* (14)	8* (18)
Ocena w skali ASI, średnia±SD	Stan zdrowia	0,20±0,32	0,17±0,29	0,19±0,31
	Praca	0,59±0,30	0,62±0,33	0,66±0,31
	Stosowanie alkoholu	0,05±0,11	0,06±0,10	0,06±0,11
	Stosowanie narkotyków/ leków	0,39±0,09	0,39±0,08	0,38±0,08
	Stan psychiczny	0,32±0,22	0,31±0,22	0,36±0,26
	Stan prawny	0,34±0,25	0,25±0,24	0,35±0,28
	Rodzina/kontakty społeczne	0,31±0,24	0,23±0,24	0,21±0,21
Ocena nasilenia depresji w skali BDI, średnia±SD		20,5±9,1	19,5±9,8	21,6±9,7
Ocena nasilenia alkoholizmu w teście Michigan Alcoholism Screeninh Test, średnia±SD		10,4±13,3	8,7±9,0	11,5±9,2
Dawka buprenorfiny (mg/dobę), średnia		15,9	16,4	16,0

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 304. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [61]-[66].

[61] Ling et al. 2009, [62] Hillhouse et al. 2011, [63] Back et al. 2011, [64] Barbosa-Leiker et al. 2014, [65] McPherson et al. 2013, [66] NCT00078117			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
<p>RCT, otwarte, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, nie podano jakiego typu (<i>superiority</i> czy <i>non-inferiority</i>), podtyp IIA.</p> <p>Ośrodki: 11 ośrodków w Stanach Zjednoczonych.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 2/5.</p> <p>Ocena w skali GRADE: średnia.</p>	<p>Uczestnicy badania w wieku co najmniej 15 lat uzależnieni od opioidów.</p> <p>Liczebność grup: <i>Zarejestrowani N=748; Zrandomizowani N=516</i></p> <p>Grupa I: produkt łączony buprenorfina/nalokson, 7 dni zmniejszania dawki, N=255</p> <p>Grupa II: produkt łączony buprenorfina/nalokson, 28 dni zmniejszania dawki, N=261,</p> <p><i>Ukończyli badanie N=374</i></p> <p>Grupa I: produkt łączony buprenorfina/nalokson, 7 dni zmniejszania dawki, N=202</p> <p>Grupa II: produkt łączony buprenorfina/nalokson, 28 dni zmniejszania dawki, N=172.</p> <p>Schemat podania: Produkt łączony buprenorfina/nalokson: dawka w zakresie 8-24 mg/dobę, stabilizacja do dawki: 8, 16 lub 24 mg/dobę (wysokość dawki buprenorfiny).</p>	<p>Okres leczenia: 28 dni. Okres obserwacji: 3 miesiące.</p> <p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek uczestników badania w każdej grupie, którzy ukończyli fazę zmniejszania dawki, i których wyniki testów toksykologicznych moczu były negatywne w odniesieniu do obecności zakazanych opioidów na zakończenie badania oraz 1 i 3 miesiące później, • stosowanie narkotyków/ leków, • ocena nasilenia objawów odstawienia, • liczba dodatkowych leków stosowanych w celu leczenia objawów odstawienia, • ocena nasilenia głodu narkotykowego, • ocena zadowolenia z leczenia, • różnice w uzależnieniu od opioidów między płciami. 	
		<p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> • N=232 (31,0%)* uczestników zakończyło leczenie lub utracono z badania w fazie indukcji/stabilizacji; N=142 (27,5%)* uczestników zakończyło leczenie lub utracono z badania w fazie zmniejszania dawki; N=53 (20,8%)* w grupie I, N=89 (34,1%)* w grupie II. 	
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> • wiek co najmniej 15 lat, • zgłoszenie się do ośrodka w celu leczenia uzależnienia od opioidów, • kobiety w wieku rozrodczym musiały wyrazić zgodę na stosowanie środków antykoncepcyjnych, • pisemna zgoda na udział w badaniu. 		<ul style="list-style-type: none"> • wynik testu toksykologicznego moczu pozytywny odnośnie do obecności metadonu lub benzodiazepin, • zły stan zdrowia, • alergia na buprenorfinę lub nalokson, • ciąża lub karmienie, • stan zdrowia lub stan psychiczny uniemożliwiający bezpieczne uczestnictwo w badaniu, • uzależnienie od alkoholu lub innych opioidów według kryteriów DSM-IV, • uczestniczenie w innym badaniu z zastosowaniem eksperymentalnego leku, • uczestniczenie w leczeniu podtrzymującym lub detoksyfikacji za pomocą metadonu lub lewo-alfa-acetylmietadolu (LAAM) w ciągu ostatnich 30 dni, • problemy prawne oraz brak możliwości pozostania w pobliżu ośrodka. 	
Komentarz i ograniczenia badania			

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Badanie RCT (brak opisu metody randomizacji, uwzględniono stratyfikację w odniesieniu do dawki podtrzymującej leku na zakończenie fazy stabilizacji), otwarte; grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji); N=232 uczestników zakończyło leczenie lub utracono z badania w fazie indukcji/stabilizacji; N=142 uczestników zakończyło leczenie lub utracono z badania w fazie zmniejszania dawki: N=53 w grupie I, N=89 w grupie II (nie podano przyczyn wypadnięcia z badania).

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 305. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [61]-[66].

Analizowany parametr		Grupa I Buprenorfina/nalokson (7 dni) N=255	Grupa II Buprenorfina/nalokson (28 dni) N=261
Wiek (lata), średnia		35,8	36,0
Płeć, n (%)	Kobiety	84* (32,9)	86* (32,9)
	Mężczyźni	(77,1)*	(77,1)*
Rasa, n (%)	Biała	201* (78,8)	192* (73,6)
	Afroamerykańska	32* (12,6)	28* (10,7)
	Latynoska	11* (4,3)	21* (8,1)
Czas trwania edukacji (lata), średnia		12,8	12,8
Bezrobotni w ciągu ostatniego miesiąca, n (%)		79* (31,0)	102* (39,1)
Stosowanie heroiny w ciągu ostatnich 30 dni (dni), średnia±SD		28±5,45	28±5,34
Stosowanie heroiny (lata), średnia±SD		8±8,99	8±7,53

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 306. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [67]-[68].

[67] Miotto et al. 2012, [68] Cunningham-Rathner et al. 2001		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>RCT, otwarte, wielośrodkowe, w układzie równoległym, nie podano jakiego typu (<i>superiority</i> czy <i>non-inferiority</i>), podtyp IIA.</p> <p>Ośrodki: Wielośrodkowe (brak danych ile ośrodków).</p> <p>Ocena w skali <i>Jadad</i>: 3/5. Ocena w skali <i>GRADE</i>: średnia.</p>	<p>Dorośli uczestnicy uzależnieni od opioidów.</p> <p>Liczebność grup: <i>Zrandomizowani N=94</i></p> <p>Grupa I: produkt łączony buprenorfina/nalokson, leczenie w standardowym programie leczenia uzależnienia, N=28, Grupa II: produkt łączony buprenorfina/nalokson, leczenie w programie zapobiegania nawrotowi do uzależnienia uzupełnionego dodatkowymi sesjami terapeutycznymi, N=33, Grupa III: produkt łączony buprenorfina/nalokson, leczenie uzależnienia w prywatnym, specjalistycznym ośrodku, N=33.</p> <p>Schemat podania: Produkt łączony buprenorfiny/naloksonu w dawce od 2 mg/dobę do 24 mg/dobę buprenorfiny (stosowano tabletki podjęzykowe produktu łączonego buprenorfiny/naloksonu w dawkach 2 mg/0,5 mg lub 8 mg/2 mg).</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 52 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 52 tygodnie.</p>
	<p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p> <p>• N=70 (75%)* uczestników utracono w trakcie badania: w grupie I N=26 (92,9%)*, w grupie II N=21 (63,6%)*, w grupie III N=23 (69,7%)*.</p>	<p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowanie opioidów oceniano w oparciu o wyniki testów toksykologicznych moczu, • stosowana dawka produktu łączonego buprenorfiny/nalokson, • odsetek uczestników badania kontynuujących terapię w poszczególnych grupach, • czas trwania leczenia w poszczególnych grupach, • liczba i czas trwania odbytych sesji terapeutycznych w poszczególnych grupach, • odsetek uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu i w obserwacji.
	<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • dorosłe osoby uzależnione od opiatów zgodnie z kryteriami DSM-III-TR, • stan kliniczny i psychiczny uczestnika pozwalający na udział w badaniu, • brak uzależnienia od nieopiodowych leków np. benzodiazepin lub uzależnienie od innych leków/ narkotyków z wyjątkiem uzależnienia od tytoniu, • nie stosowanie metadonu w okresie ostatnich 30 dni lub aktualne leczenie w ramach programu terapii metadonem, • kobiety w wieku reprodukcyjnym stosujące antykoncepcję, • zgoda na udział w badaniu. 	<p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • kobiety ciężarne lub karmiące.
<p>Komentarz i ograniczenia badania</p> <p>Badanie RCT (randomizacja blokowa), brak zamaskowania badania; grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych, z wyjątkiem rasy (patrz tabela z charakterystyką populacji); N=70 uczestników utracono w trakcie badania: w grupie I N=26, w grupie II N=21,</p>		

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



w grupie III N=23.

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 307. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [67]-[68].

Analizowany parametr		Grupa I	Grupa II	Grupa III
		Buprenorfina/nalokson		
		N=28	N=33	N=33
Wiek (lata), średnia (SD)		34,51 (10,47)	35,24 (9,88)	36,46 (9,76)
Wykształcenie (lata), średnia (SD)		12,50 (2,41)	13,33 (2,16)	13,09 (1,83)
Problemy zdrowotne w ciągu ostatnich 30 dni (dni), średnia (SD)		1,32 (5,69)	1,76 (5,80)	1,91 (5,86)
Problemy psychiczne lub emocjonalne w ciągu ostatnich 30 dni (dni), średnia (SD)		0,65 (1,94)	0,79 (2,33)	4,00 (8,27)
Płeć, n (%)	Kobiety	9 (32,14)	14 (42,42)	16 (48,48)
	Mężczyźni	19 (67,86)	19 (57,58)	17 (51,52)
Rasa[^], n (%)	Biała	12 (42,86)	23 (69,70)	19 (57,58)
	Czarna	2 (7,14)	2 (6,06)	8 (24,24)
	Rdzeni Amerykanie	0 (0)	1 (3,03)	0 (0)
	Azjaci/ mieszkańcy wysp Oceanu Spokojnego	0 (0)	0 (0)	1 (3,03)
	Latynosi/ Meksykanie	8 (28,57)	3 (9,09)	2 (6,06)
	Latynosi z Puerto Rico	1 (3,57)	0 (0)	0 (0)
	Inni Latynosi	5 (17,86)	4 (12,12)	3 (9,09)
Pobyt w warunkach kontrolowanych w ciągu ostatnich 30 dni (dni), n (%)	Nie	28 (100)	32 (96,97)	33 (100)
	Stosowanie alkoholu/narkotyków	0 (0)	1 (3,03)	0 (0)
Zatrudnienie w ciągu ostatnich 3 lat, n (%)	Pelnen etat	14 (50,00)	10 (30,30)	14 (42,42)
	Część etatu (ustalone godziny pracy)	5 (17,86)	6 (18,18)	6 (18,18)
	Część etatu (nieregularne godziny pracy)	3 (10,71)	6 (18,18)	4 (12,12)
	Studenci	1 (3,57)	1 (3,03)	2 (6,06)
	Emercyj/ renciści	0 (0)	1 (3,03)	0 (0)
	Bezrobotni	5 (17,85)	9 (27,27)	7 (21,21)
Na okresie próbnym lub zwolnieniu warunkowym, n (%)	Tak	3 (10,71)	2 (6,25)	4 (12,12)
	Nie	25 (89,29)	30 (93,75)	29 (87,88)
Aresztowani w przeszłości, n (%)	Tak	13 (46,43)	18 (54,55)	21 (63,64)
	Nie	15 (53,57)	15 (45,45)	12 (36,36)
Stan cywilny, n (%)	Zameżna/ żonaty	4 (14,81)	4 (12,120)	2 (6,25)
	Wdowa/ wdowiec	0 (0)	2 (6,06)	0 (0)
	W separacji	3 (11,11)	2 (6,06)	3 (9,38)
	Po rozwodzie	4 (14,81)	3 (9,09)	8 (25,00)
	Wolny	16 (59,26)	22 (66,67)	19 (59,38)
Emocjonalne napastowanie przez rodzinę/ przyjaciół/ sąsiadów w ciągu ostatnich 30 dni, n (%)	Tak	3 (11,11)	3 (9,09)	6 (18,75)
	Nie	24 (88,89)	30 (90,91)	26 (81,25)
Fizyczne napastowanie przez rodzinę/ przyjaciół/ sąsiadów w ciągu ostatnich 30 dni, n (%)	Tak	0 (0)	1 (3,03)	0 (0)
	Nie	27 (100)	32 (96,97)	32 (100)
Seksualne napastowanie przez rodzinę/ przyjaciół/ sąsiadów w ciągu ostatnich 30 dni, n (%)	Tak	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Nie	27 (100)	33 (100)	32 (100)
Stosowanie alkoholu, średnia (SD)	w ciągu ostatnich 30 dni	6,43 (8,73)	4,12 (8,52)	2,45 (5,57)
	w przeszłości	9,75 (8,59)	12,64 (10,71)	9,18 (9,25)
Zatrucie alkoholem, średnia (SD)	w ciągu ostatnich 30 dni	1,64 (4,12)	0,24 (0,90)	0,27 (0,84)
	w przeszłości	3,07 (4,09)	4,82 (6,89)	3,06 (5,40)
Stosowanie heroiny, średnia (SD)	w ciągu ostatnich 30 dni	28,32 (6,24)	27,52 (7,36)	29,88 (0,69)
	w przeszłości	8,96 (10,02)	9,55 (11,09)	10,00 (9,39)
Stosowanie metadonu, średnia (SD)	w ciągu ostatnich 30 dni	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	w przeszłości	0,71 (1,21)	0,85 (2,12)	0,97 (1,38)

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Stosowanie opioidów/ leków przeciwbólowych, średnia (SD)	w ciągu ostatnich 30 dni	1,71 (5,79)	2,21 (6,57)	0,79 (2,03)
	w przeszłości	0,46 (1,89)	2,36 (5,59)	0,94 (2,03)
Stosowanie barbituranów, średnia (SD)	w ciągu ostatnich 30 dni	0 (0)	0,33 (0,96)	0 (0)
	w przeszłości	0,29 (1,51)	1,85 (5,29)	0,24 (0,79)
Stosowanie leków sedacyjnych, nasennych, uspokajających, średnia (SD)	w ciągu ostatnich 30 dni	1,14 (5,66)	2,09 (5,59)	1,61 (5,38)
	w przeszłości	0,11 (0,31)	1,12 (2,52)	2,00 (4,37)
Stosowanie kokainy, średnia (SD)	w ciągu ostatnich 30 dni	2,79 (4,35)	2,82 (5,57)	3,84 (7,16)
	w przeszłości	3,96 (6,37)	4,21 (6,93)	5,18 (6,73)
Stosowanie amfetaminy, średnia (SD)	w ciągu ostatnich 30 dni	0,14 (0,76)	0,21 (0,78)	0,24 (0,79)
	w przeszłości	0,39 (1,19)	1,76 (3,97)	1,27 (2,85)
Stosowanie marihuany, średnia (SD)	w ciągu ostatnich 30 dni	2,75 (7,11)	3,73 (8,41)	1,09 (2,16)
	w przeszłości	6,71 (6,15)	9,82 (10,59)	8,48 (10,11)
Stosowanie halucynogenów, średnia (SD)	w ciągu ostatnich 30 dni	0 (0)	0,12 (0,48)	0 (0)
	w przeszłości	0,61 (1,19)	2,21 (3,32)	0,94 (1,89)
Stosowanie wziewnych substancji odurzających, średnia (SD)	w ciągu ostatnich 30 dni	1,07 (5,67)	0,12 (0,42)	0 (0)
	w przeszłości	0,36 (1,89)	0,21 (0,78)	0,15 (0,87)
Stosowanie ≥ 1 substancji odurzającej w ciągu 1 dnia, średnia (SD)	w ciągu ostatnich 30 dni	10,86 (10,91)	7,73 (9,77)	6,16 (8,31)
	w przeszłości	6,36 (7,51)	7,09 (9,55)	5,58 (7,38)
Leczenie uzależnienia od alkoholu w przeszłości (n), średnia (SD)		0,04 (0,19)	0,48 (1,69)	0,61 (3,48)
Leczenie uzależnienia od narkotyków/leków w przeszłości (n), średnia (SD)		2,50 (2,19)	4,42 (5,48)	4,69 (8,29)

^ p<0,05

Tabela 308. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [69]-[71].

[69] Blondell et al. 2010, [70]-[71] NCT00552578		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
RCT, otwarte, w układzie równoległym, jednośrodkowe, superiority, podtyp IIA. Ośrodki: 1 ośrodek w Stanach Zjednoczonych. Ocena w skali Jadad: 3/5. Ocena w skali GRADE: średnia.	Dorosłe osoby (co najmniej 18 lat) uzależnione od opioidów, stosowanych w leczeniu przewlekłego bólu (niezwiązanego z nowotworem). Liczebność grup: Zrandomizowani N=12 Grupa badana: produkt łączony buprenorfina/nalokson, stała dawka, N=6 Grupa kontrolna: produkt łączony buprenorfina/nalokson, zmniejszana dawka, N=6 Ukończyli badanie (Populacja PP) N=10 Grupa badana: produkt łączony buprenorfina/nalokson, stała dawka, N=5 Grupa kontrolna: produkt łączony buprenorfina/nalokson, zmniejszana dawka, N=5.	Okres leczenia: 6 miesięcy. Okres obserwacji: 6 miesięcy.
	Schemat podania: Produkt łączony buprenorfina/nalokson – maksymalna dopuszczalna dawka 16 mg/dobę (wysokość dawki buprenorfiny).	Oceniane punkty końcowe
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	<ul style="list-style-type: none"> ukończenie badania, rozpoczęcie terapii behawioralnej z udziałem psychiatry, psychologa lub dyplomowanego doradcy zajmującego się uzależnieniami, liczba dni, w czasie których spożywano alkohol, liczba dni, w czasie których stosowano leki/ narkotyki, liczba pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu, ocena nasilenia bólu, ogólne codzienne funkcjonowanie uczestnika badania, profil bezpieczeństwa.
	<ul style="list-style-type: none"> N=2 (16,7%)* uczestników utracono z badania, po 1 (16,7%)* w każdej grupie. 	
Kryteria włączenia <ul style="list-style-type: none"> wiek co najmniej 18 lat, udokumentowane rozpoznanie przewlekłego bólu, uzależnienie od opioidów według kryteriów DSM-IV oraz informacji od uczestników badania, zгода na udział w badaniu. 	Kryteria wykluczenia <ul style="list-style-type: none"> brak danych. 	

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Komentarz i ograniczenia badania

Badanie RCT (randomizacja blokowa), otwarte; grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji); N=2 uczestników utracono z badania, w grupie I N=1 (uczestnik wrócił do uzależnienia), w grupie II N=1 (z powodu kosztów związanych z leczeniem).

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 309. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [69]-[71].

Analizowany parametr		Grupa badana Buprenorfina/nalokson (stała dawka) N=6	Grupa kontrolna Buprenorfina/nalokson (zmniejszana dawka) N=6
Wiek (lata), średnia±SD (zakres)		46±14,6 (24; 65)	44±6,4 (37; 53)
Płeć, n (%)	Kobiety	2 (33)*	4 (67)*
	Mężczyźni	4 (67)	2 (33)
Rasa, n (%)	Biała	6 (100)	5 (83)
	Stan cywilny: mężatka/żonaty, n (%)	3 (50)	4 (67)
Wykształcenie wyższe, n (%)		4 (67)	3 (50)
Niepracujący, n (%)		3 (50)	5 (83)
W wywiadzie SUD, n (%)		1 (17)	2 (33)
Wcześniejsze uzależnienie od alkoholu, n (%)		2 (33)	2 (33)
Wcześniejsze uzależnienie od alkoholu i narkotyków/ leków, n (%)		2 (33)	2 (33)
Stosowanie leków, n (%)	Hydrokodon	2 (33)	3 (50)
	Oksykodon	4 (67)	2 (33)
	Metadon	0 (0)	1 (17)
	Morfina	1 (17)	1 (17)
	Fentanyl	2 (33)	1 (17)
Wcześniejsze leczenie, n (%)	Zabieg chirurgiczny na kręgosłupie	4 (67)	2 (33)
	Leczenie SUD	3 (50)	2 (33)
	Leczenie psychiatryczne	1 (17)	4 (67)
Kryminalna przeszłość, n (%)	Aresztowanie	5 (83)	3 (50)
	Skazany za wykroczenie	0 (0)	0 (0)
	Skazanie za przestępstwo	3 (50)	0 (0)
	Skazanie na karę więzienia	1 (17)	0 (0)

* wartości obliczone przez autorów analizy. SUD (ang. *Substance Use Disorder*) – zaburzenia związane z używaniem substancji uzależniających.

Tabela 310. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [77]-[78].

[77] Edelman et al. 2013, [78] NCT00548275		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
RCT, jednoosrodkowe, w układzie równoległym, nie podano jakiego typu (<i>superiority</i> czy <i>non-inferiority</i>), otwarte, podtyp IIA. Ośrodki: Jednoosrodkowe (1 ośrodek w Stanach Zjednoczonych). Ocena w skali <i>Jadad</i> : 2/5. Ocena w skali <i>GRADE</i> : średnia .	Dorośli uczestnicy uzależnieni od opioidów. Liczebność grup: <i>Zrandomizowani N=30</i> Grupa I: produkt łączony buprenorfina/nalokson, standardowe poradnictwo N=15, Grupa II: produkt łączony buprenorfina/nalokson, rozszerzone poradnictwo, N=15. Schemat podania: Buprenorfina w produkcie łączonym buprenorfina/nalokson w dawce 8 mg/dobę 1. dnia, 12 mg/dobę 2. dnia, 16 mg/dobę 3. dnia, możliwość zwiększenia dawki do 20-24 mg/dobę lub jej redukcja.	Okres leczenia: 14 tygodni. Okres obserwacji: 14 tygodni.
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	Oceniane punkty końcowe <ul style="list-style-type: none"> • odsetek uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu, • odsetek uczestników, którzy przeszli badanie na wykrycie zakażenia wirusem HIV, • liczba i czas trwania odbytych sesji poradnictwa, • wpływ leczenia i poradnictwa na częstość występowania ryzykownych zachowań seksualnych, • odsetek uczestników kontynuujących leczenie (retencja), • czas trwania abstynencji od substancji zakazanych, • ocena jakości życia.
	<ul style="list-style-type: none"> • N=7 (23,3%)* uczestników utracono w trakcie badania: w grupie I N=2 (13,3%)*, w grupie II N=5 (16,7%)*. 	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> • dorosłe osoby uzależnione od opioidów zgodnie z kryteriami DSM-IV, • chęć leczenia uzależnienia z zastosowaniem buprenorfiny, • ≥1 przypadek współżycia bez zabezpieczeń w ciągu ostatnich 30 	<ul style="list-style-type: none"> • uzależnienie od benzodiazepin i leków sedacyjnych, • ryzyko popełnienia samobójstwa lub zabójstwa, • zaburzenia psychiczne lub nieleczona ciężka depresja, • niestabilny stan kliniczny, 	

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



<p>dni,</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥1 przypadek w ciągu ostatnich 90 dni: współżycie z nowym partnerem, posiadanie więcej niż 1 partnera seksualnego, współżycie z osobą przyjmującą dożylnie narkotyki, współżycie z partnerem zakażonym wirusem HIV lub leczenie zakażenia nabytego drogą płciową, • zgoda na przejście badań, których celem było wykrycie zakażenia wirusem HIV i udział w sesjach poradnictwa, • kobiety w wieku rozrodczym stosujące antykoncepcję i przechodzące co miesiąc test ciążowy, • zgoda na udział w badaniu. 	<ul style="list-style-type: none"> • niezdolność czytania i rozumienia w języku angielskim.
Komentarz i ograniczenia badania	
<p>Badanie RCT (brak opisu metody randomizacji), brak zamaskowania badania; grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji); N=7 uczestników utracono w trakcie badania: w grupie I N=2, w grupie II N=5.</p>	

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 311. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [77]-[78].

Analizowany parametr	Buprenorfina/nalokson	
	Grupa I Standardowe poradnictwo N=15	Grupa II Rozszerzone poradnictwo N=15
Wiek (lata), średnia (SD)	32,3 (11,5)	31,7 (9,7)
Płeć – mężczyźni, n (%)	13 (87)	13 (87)
Rasa – biała, n (%)	13 (87)	15 (100)
Zatrudnienie na pełen etat, n (%)	2 (13)	4 (27)
Miesięczny dochód - >1000\$, n (%)	1 (7)	5 (36)
Stan cywilny – wolny (nigdy niezamężne/nieżonaci), n (%)	11 (73)	10 (67)
Wykształcenie średnie, n (%)	10 (67)	11 (79)
Stosowanie głównie opioidów przepisanych na receptę, n (%)	7 (47)	8 (53)
Dożylne przyjmowanie narkotyków/leków (kiedykolwiek), n (%)	3 (20)	3 (20)
Stosowanie kokainy w ciągu ostatniego miesiąca, n (%)	6 (43)	8 (54)
Stosowanie alkoholu w ciągu ostatniego miesiąca, n (%)	7 (50)	10 (77)
Czas trwania regularnego stosowania opioidów (lata), średnia (SD)	7,6 (7,8)	6,9 (4,8)
Przechodzenie wcześniej badań na obecność zakażenia wirusem HIV, n (%)	12 (80)	13 (87)

Tabela 312. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [79].

[79] Mitchell et al. 2013			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
<p>RCT, wielośrodkowe, w układzie równoległym, typu <i>superiority</i>, otwarte, podtyp 11A. Ośrodki: Wielośrodkowe (2 ośrodki w Stanach Zjednoczonych). Ocena w skali Jadad: 3/5. Ocena w skali GRADE: średnia.</p>	<p>Dorośli uczestnicy uzależnieni od opioidów. Liczebność grup: <i>Zrandomizowani N=345, Afroamerykanie N=300</i> Grupa I: produkt łączony buprenorfina/nalokson, standardowe poradnictwo N=175, Afroamerykanie N=155, Grupa II: produkt łączony buprenorfina/nalokson, rozszerzone poradnictwo, N=170, Afroamerykanie N=145. Schemat podania: Buprenorfina w produkcie łączonym buprenorfina/nalokson w dawce początkowej 4-8 mg/dobę, możliwość zwiększenia dawki, większość uczestników otrzymywała dawkę podtrzymującą w zakresie 8-24 mg/dobę.</p>	<p>Okres leczenia: 6 miesięcy. Okres obserwacji: 6 miesięcy.</p>	
		Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	Oceniane punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> • N=21 (7,0%)* uczestników utracono w trakcie badania: w grupie I N=9 (5,8%)*, w grupie II 	<ul style="list-style-type: none"> • odsetek uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu, • ocena nasilenia uzależnienia od opioidów i kokainy w oparciu o kryteria DSM-IV, • ocena próbek moczu w testach toksykologicznych na obecność opioidów i kokainy, • stosowanie kokainy i heroiny oraz ocena aktywności przestępczej w ciągu ostatnich 30 dni w skali ASI, • ocena jakości życia, • częstość występowania zachowań zwiększających ryzyko zakażenia wirusem HIV w skali RAB, • średnia dawka buprenorfiny przyjmowanej w produkcie łączonym buprenorfina/nalokson, • liczba i czas trwania odbytych sesji poradnictwa, • odsetek uczestników kontynuujących leczenie (retencja), • ocena obciążenia i zadowolenia uczestnika z leczenia.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



N=12 (8,3%)*.	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> przyjęcie na leczenie buprenorfiną w ramach programu leczenia uzależnienia od opioidów, otrzymanie ≥ 1 dawki buprenorfiny, udział w ≤ 8 godzinach sesji poradnictwa przed randomizacją do badania, zgoda na udział w badaniu. 	<ul style="list-style-type: none"> ciąża, ostra choroba lub zaburzenia psychiczne wykraczające poza możliwości leczenia w ramach programu, niewystarczająca sprawność umysłowa niepozwalająca na dostarczenia świadomej zgody na udział w programie.
Komentarz i ograniczenia badania	
<p>Badanie RCT (randomizacja blokowa), brak zamaskowania badania (zamaskowanie zastosowano jedynie przy zbieraniu wstępnych danych); grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji); N=21 uczestników utracono w trakcie badania: w grupie I N=9, w grupie II N=12.</p>	

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 313. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [79].

Analizowany parametr	Buprenorfina/nalokson	
	Grupa I Standardowe poradnictwo N=155	Grupa II Rozszerzone poradnictwo N=145
Płeć – kobiety, n (%)	62 (40,00)	51 (35,17)
Wiek (lata), średnia (SD)	46,75 (6,10)	45,38 (0,56)
Stan cywilny – zameężne/żonaci, n (%)	15 (9,68)	16 (11,03)
Zatrudnienie w ciągu ostatnich 30 dni, n (%)	55 (35,48)	53 (36,55)
Czas trwania edukacji, średnia (SD)	11,56 (1,60)	11,39 (0,13)
Liczba hospitalizacji w ciągu życia, średnia (SD)	3,00 (4,48)	2,98 (0,47)
Wcześniej nieleczeni z zastosowaniem agonisty opatów, n (%)	41 (26,45)	51 (35,17)
Wcześniejsze leczenie z zastosowaniem buprenorfiny, n (%)	47 (30,32)	40 (27,59)
Wcześniejsze leczenie z zastosowaniem metadonu, n (%)	30 (19,35)	25 (17,24)
Wcześniejsze leczenie z zastosowaniem buprenorfiny i metadonu, n (%)	37 (23,87)	29 (20,00)
Dożylne przyjmowanie narkotyków/leków, n (%)	41 (26,45)	29 (20,00)
Stosowanie kokainy w ciągu ostatnich 30 dni lub kokaina wykryta w moczu, n (%)	87 (56,13)	97 (66,90)

Tabela 314. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [87]-[88].

[80] Nielsen et al. 2012, [81] NCT00591617			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
<p>RCT, jednoośrodkowe, w układzie równoległym, nie podano jakiego typu (<i>superiority</i> czy <i>non-inferiority</i>), otwarte, podtyp IIA.</p> <p>Ośrodki: Jednoośrodkowe (1 ośrodek w Stanach Zjednoczonych).</p> <p>Ocena w skali Jadad: 2/5.</p> <p>Ocena w skali GRADE: średnia.</p>	<p>Dorośli uczestnicy uzależnieni od opioidów.</p> <p>Liczebność grup: <i>Włączeni do badania N=228 (zrandomizowani – brak danych)</i></p> <p>Grupa I: produkt łączony buprenorfina/nalokson, standardowe poradnictwo N-brak danych, Grupa II: produkt łączony buprenorfina/nalokson, terapia behawioralno-poznawcza, N-brak danych, Grupa III: produkt łączony buprenorfina/nalokson, terapia wzmacniająca pozytywną motywację, N-brak danych, Grupa IV: produkt łączony buprenorfina/nalokson, terapia behawioralno-poznawcza w połączeniu terapią wzmacniającą pozytywną motywację, N-brak danych.</p> <p>Schemat podania: Buprenorfina w produkcie łączonym buprenorfina/nalokson w dawce początkowej 4 mg/dobę, możliwość zwiększenia dawki 1. dnia, maksymalna dawka 1. dnia 16 mg/dobę, 2. dnia 8-16 mg/dobę, 3. dnia 12-24 mg/dobę, większość uczestników otrzymywała dawkę podtrzymującą w zakresie 8-24 mg/dobę.</p>	<p>Okres leczenia: 40 tygodni. Okres obserwacji: 52 tygodnie.</p>	
			<p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu, odsetek uczestników pozostających w abstynencji od opioidów, ocena nasilenia problemów związanych ze stosowaniem opioidów (np. nasilenie głodu narkotykowego), proporcja dni w czasie których uczestnicy stosowali substancje uzależniające (alkohol, marihuana, amfetaminę, metamfetaminę, benzodiazepiny, barbiturany), czas trwania leczenia (retencja), czas trwania nasilenia zaburzeń psychicznych i nastroju w skali BDI i w kwestionariuszu SF-36, ocena częstości występowania zachowań zwiększających ryzyko zakażenia wirusem HIV, ocena stosowania się do zaleceń leczenia,
		<p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p>	

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



	<ul style="list-style-type: none"> • brak danych dla ogólnej populacji (wyniki nieopublikowane), w ramach analizy Nielsen et al. 2012 nie utracono żadnego uczestnika. 	<ul style="list-style-type: none"> • porównanie charakterystyki wyjściowej uczestników stosujących heroinę lub opioidy przepisane na receptę oraz wyniki z fazy indukcji/stabilizacji.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • uzależnienie od opioidów według kryteriów DSM-IV-TR, • wiek ≥ 15 lat, • kobiety nie będące w ciąży i nie karmiące piersią, • dobry ogólny stan zdrowia (fizyczny i psychiczny), pozwalający na bezpieczny udział w badaniu, • kobiety stosujące antykoncepcję, • zgoda na udział w badaniu. 		<ul style="list-style-type: none"> • uzależnienie od innych substancji niż opioidowe, które wymaga natychmiastowego leczenia, • stosowanie benzodiazepin w sposób, który mógłby uczynić udział w badaniu ryzykownym, • wcześniejsze stosowanie produktu łączonego buprenorfina/nalokson w przypadku analizy Nielsen et al. 2012, ponieważ nie było fazy indukcji.
Komentarz i ograniczenia badania		
<p>Badanie RCT (brak opisu metody randomizacji), brak zamaskowania badania; grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych, z wyjątkiem stanu cywilnego, czas trwania stosowania heroiny lub opioidów przepisanych na receptę w ciągu ostatnich 30 dni i okresu stosowania heroiny i innych opioidów w ciągu życia w analizie Nielsen et al. 2012, brak charakterystyki dla populacji ogólnej (patrz tabela z charakterystyką populacji); brak danych dla ogólnej populacji (wyniki nieopublikowane), w ramach analizy Nielsen et al. 2012 nie utracono żadnego uczestnika.</p>		

Tabela 315. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [87]-[88].

Analizowany parametr	Buprenorfina/nalokson	
	Stosowanie opioidów przepisanych na receptę N=61	Stosowanie heroiny N=167
Płeć – mężczyźni, n* (%)	36 (59)	117 (70)
Wiek (lata), średnia (SD; zakres)	37,4 (12,3; 19-63)	35,9 (12,6; 19-69)
Czas trwania edukacji (lata), średnia (SD)	13,4 (2,1)	13,1 (1,9)
Zatrudnienie w ciągu ostatnich 30 dni, n* (%)	Pełen lub częściowy etat lub osoba ucząca się	43 (71)
	Dorywcze/brak zatrudnienia/inne	18 (29)
Rasa, n* (%)	Biała	43 (70)
	Czarna lub Afroamerykanie	2 (4)
	Latynoska	13 (22)
	Inna	1 (2)
Stan cywilny, n* (%)	Zamężne/żonaci	13 (22)
	Wdowy/wdowcy	2 (3)
	W związku nieformalnym	7 (12)
	W separacji	1 (2)
	Rozwiedzeni	7 (11)
	Nigdy niezamężne/nieżonaci	23 (38)
Ocena fizyczna w kwestionariuszu SF-36, średnia (SD)	45,6 (9,6)	47,4 (9,2)
Ocena psychiczna w kwestionariuszu SF-36, średnia (SD)	39,5 (11,8)	37,6 (12,3)
Ocena nasilenia depresji w skali BDI, średnia (SD)	13,4 (7,8)	15,3 (8,9)
Stosowanie opioidów w ciągu ostatnich 30 dni, średnia (SD)	Heroina	0,0 (0,0)
	Opioidy przepisane na receptę	28,7 (4,5)
Stosowanie substancji uzależniających (lata), średnia (SD)	Heroina	3,2 (7,5)
	Inne opioidy	6,3 (6,0)
	Alkohol	5,3 (7,1)
	Nadużywanie alkoholu do wystąpienia zatrucia	4,2 (6,4)
	Kokaina	2,1 (3,6)
	Amfetamina/metamfetamina	1,3 (3,1)
	Leki sedacyjne/nasenne	0,8 (2,0)
	Marihuana	4,5 (6,2)
		23,6 (9,8)
		9,6 (10,0)
		2,1 (4,9)
		5,6 (8,3)
		4,7 (7,8)
		2,9 (5,7)
		1,4 (4,4)
		1,6 (4,9)
		6,6 (8,3)

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 316. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [89].

[89] Liebschutz et al., 2014		
Typ badania	Populacja	
<p>RCT, jednoośrodkowe, w układzie równoległym, nie podano jakiego typu (<i>superiority</i> czy <i>non-inferiority</i>), otwarte, podtyp IIA.</p> <p>Ośrodki: Jednoośrodkowe (1 ośrodek w Stanach Zjednoczonych).</p> <p>Ocena w skali Jadad: 2/5.</p> <p>Ocena w skali GRADE: średnia.</p>	<p>Dorośli uczestnicy uzależnieni od opioidów.</p> <p>Liczebność grup: Włączeni do badania N=139 (zrandomizowani 139). Grupa I: produkt łączony buprenorfina/nalokson, detoksyfikacja N-67, Grupa II: produkt łączony buprenorfina/nalokson, ułatwienie przystąpienia do programu OAT, N-72.</p> <p>Schemat podania: W obydwu grupach pierwszy dzień leczenia wyglądał tak samo – pacjenci otrzymywali buprenorfinę w dawce 2 mg oraz nalokson w dawce 0,5 mg w formie podjęzykowych tabletek do 4 razy na dobę, tak by nie przekroczyć dawki 8 mg buprenorfiny. W grupie z detoksyfikacją kolejnym etapem było stopniowe zmniejszanie dawki buprenorfiny, od 8 mg w dniu drugim, 6 mg w dniu trzecim, 4 mg w dniu czwartym, po 2 mg w dniu piątym. Następnie pacjent był wypisywany do domu. Personel badawczy oferował dodatkowe informacje na temat leczenia uzależnień poza szpitalem. W grupie łączonej pacjenci otrzymywali buprenorfinę i nalokson w dawce 12 mg w dniu drugim, oraz 16 mg w dniu trzecim oraz w każdym kolejnym dniu do końca hospitalizacji. Przed wypisaniem pacjenta, personel badawczy przeprowadzał rozmowę z pacjentem oraz ułatwiał włączenie do programu leczenia uzależnień opioidowych za pomocą buprenorfiny (OAT). Następnie, personel OAT kontaktował się z pacjentem i umawiał pierwsze spotkanie programowe w okresie 7 dni od wypisu ze szpitala</p>	
	Okres badania i obserwacji	Okres obserwacji: 6 miesięcy.
	Oceniane punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów, którzy przystąpili do programu OAT, • długość stosowania nielegalnych opioidów (w okresie 30 dni przed wywiadem po 1, 3 oraz 6 miesiącach), • czas do przystąpienia do programu OAT, • liczba dni OAT (liczba dni w których pacjent przyjmował przepisany lek z programu [buprenorfinę lub metadon] na 30 dni przed wywiadem po 1, 3 oraz 6 miesiącach).
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	<ul style="list-style-type: none"> • nie utracono żadnego uczestnika badania.
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> • uzależnienie od opioidów według kryteriów DSM-IV-TR, • wiek ≥ 15 lat, • kobiety nie będące w ciąży i nie karmiące piersią, • dobry ogólny stan zdrowia (fizyczny i psychiczny), pozwalający na bezpieczny udział w badaniu, • kobiety stosujące antykoncepcję, • zgoda na udział w badaniu. 	<ul style="list-style-type: none"> • uzależnienie od innych substancji niż opioidowe, które wymaga natychmiastowego leczenia, • stosowanie benzodiazepin w sposób, który mógłby uczynić udział w badaniu ryzykownym, • wcześniejsze stosowanie produktu łączonego buprenorfina/nalokson, 	
Komentarz i ograniczenia badania		
Badanie RCT (randomizacja blokowa), brak zamaskowania badania; grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych.		

Tabela 317. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [89].

Charakterystyka	Ogółem (n=139)	Grupa z detoksyfikacją (n=67)	Grupa łączona (n=72)	
Wiek (lata), średnia (SD)	40.5 (11.8)	39.6 (11.5)	41.4 (12.0)	
Płeć – mężczyźni, n* (%)	99 (71.2)	48 (72.6)	51 (70.8)	
Rasa, n* (%)	Biała	60 (43.2)	28 (41.8)	32 (44.4)
	Afroamerykanie	39 (28.1)	17 (25.4)	22 (30.6)
	Latynoska	30 (21.6)	16 (23.9)	14 (19.4)
	Inna	10 (7.2)	6 (9.0)	4 (5.6)
Stosowanie nielegalnych opioidów w ciągu ostatnich 30 dni, średnia (SD)	20.8 (9.7)	20.9 (9.2)	20.8 (10.3)	
Poprzednia terapia agonistami opioidów	Średnia (SD)	57 (41.0)	25 (37.3)	32 (44.4)
	Obserwacja po 1 miesiącu	92 (66.2)	40 (59.7)	52 (72.2)
	Obserwacja po 3 miesiącach	88 (63.3)	39 (58.2)	49 (68.1)
	Obserwacja po 6 miesiącach	82 (59.0)	32 (47.8)	50 (69.4)

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 318. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [90]-[91].

[82] Lucas et al. 2010, [83] NCT00130819			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
<p>RCT, otwarte, jednoośrodkowe, w układzie równoległym, nie podano jakiego typu (<i>superiority</i> czy <i>non-inferiority</i>), podtyp IIA.</p> <p>Ośrodki: 1 ośrodek w Stanach Zjednoczonych.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 3/5.</p> <p>Ocena w skali GRADE: średnia.</p>	<p>Uczestnicy badania w wieku co najmniej 18 lat uzależnieni od opioidów, zakażeni wirusem HIV.</p> <p>Liczebność grup: <i>Zrandomizowani N=96</i></p> <p>Grupa badana: produkt łączony buprenorfina/nalokson, leczenie w ośrodku podstawowej opieki zdrowotnej, N=48</p> <p>Grupa kontrolna: produkt łączony buprenorfina/nalokson, leczenie w programie terapii uzależnień, N=48, <i>Populacja ITT N=93</i></p> <p>Grupa badana: produkt łączony buprenorfina/nalokson, leczenie w ramach ośrodka podstawowej opieki zdrowotnej, N=46</p> <p>Grupa kontrolna: produkt łączony buprenorfina/nalokson, leczenie w ramach programu terapii uzależnień, N=47.</p> <p>Schemat podania:</p> <p>Grupa badana: produkt łączony buprenorfina/nalokson, leczenie w ramach ośrodka podstawowej opieki zdrowotnej, mediana dawki 16 mg/dobę (zakres międzykwartylowy: 8-24 mg/dobę; wysokość dawki buprenorfiny),</p> <p>Grupa kontrolna: produkt łączony buprenorfina/nalokson, leczenie w ramach programu terapii uzależnień, brak danych dotyczących wysokości dawki.</p>	<p>Okres leczenia: 12 miesięcy. Okres obserwacji: 12 miesięcy.</p> <p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> uczestniczenie w leczeniu uzależnienia, o którym informowali sami uczestnicy badania podczas wizyt w ośrodku, pozytywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów (opiatów lub oksykodonu) lub kokainy, wizyty w ośrodku w ramach leczenia zakażenia wirusem HIV, czas trwania (miesiące) leczenia przeciwwirusowego, zmiany w stężeniu RNA wirusa HIV i w liczbie limfocytów CD4, odsetek wizyt w ambulatorium lub hospitalizacji. 	
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji		
	<ul style="list-style-type: none"> N=15 (15,6%)* uczestników utracono z badania: w grupie badanej N=6 (12,5%)*, w grupie kontrolnej N=9 (18,7%)*. 		
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> wiek co najmniej 18 lat, leczeni w ośrodku prowadzącym badanie, uzależnienie od opioidów według kryteriów DSM-IV, pozytywne wyniki testu toksykologicznego moczu na obecność opioidów, decyzja podjęcia leczenia i zgoda na terapię buprenorfiną lub metadonem, pisemna zgoda na udział w badaniu. 		<ul style="list-style-type: none"> aktualne leczenie uzależnienia za pomocą agonistów opioidów, ciąża lub brak zgody na stosowanie środków antykoncepcyjnych, alergia na buprenorfinę, koniczność przewlekłego leczenia bólu za pomocą opioidów, stężenie aminotransferazy alaninowej przekraczające 5-krotnie górną granicę normy, uzależnienie od alkoholu lub benzodiazepin. 	
Komentarz i ograniczenia badania			
<p>Badanie RCT (randomizacja blokowa), badanie otwarte; grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji), z wyjątkiem odsetka uczestników dożylnie przyjmujących narkotyki i zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C; N=15 uczestników utracono z badania: w grupie badanej N=6 (N=2 z powodu naruszenia warunków protokołu, N=1 z powodu zgonu, N=3 z powodu zakończenia trwania badania (brak wyników z wizyt kontrolnych w 9. lub 12. miesiącu)), w grupie kontrolnej N=9 (N=1 z powodu naruszenia warunków protokołu, N=4 z powodu zgonu, N=4 z powodu zakończenia trwania badania (brak wyników z wizyt kontrolnych w 9. lub 12. miesiącu)).</p>			

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 319. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [90]-[91].

Analizowany parametr		Grupa badana Buprenorfina/nalokson (ośrodek podstawowej opieki zdrowotnej) N=46	Grupa kontrolna Buprenorfina/nalokson (program leczenia uzależnienia) N=47
Płeć, n (%)	Kobiety	14 (30)	12 (26)
	Mężczyźni	32 (70)*	35 (74)*
Rasa, n (%)	Afroamerykańska	44 (96)	47 (100)
Wiek (lata), mediana (zakres międzykwartylowy)		45 (42; 50)	46 (42; 52)
Wykształcenie średnie, n (%)		27 (59)	22 (48)
Warunki mieszkaniowe, n (%)	Właściciel domu/ wynajmuje dom	27 (59)	18 (38)
	Mieszka z rodziną/przyjaciółmi	14 (30)	22 (47)
	Mieszka w grupie	2 (4)	2 (4)
	Bezdomny/ mieszka w przytułku/ wynajmuje 1 pokój	3 (7)	5 (11)
Zatrudnieni, n (%)		13 (28)	15 (32)
Wskaźnik nasilenia depresji, mediana (zakres międzykwartylowy)^		10 (6; 14)	9 (6; 13)

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Skazanie na karę więzienia co najmniej 3 dni, n (%)	35 (76)	37 (79)	
Rodzaj stosowanych opioidów w ostatnim miesiącu, n (%)	Heroina	42 (91)	47 (100)
	Lek opioidowy przepisany na receptę	13 (28)	12 (26)
Liczba dni stosowania opioidów w ostatnim miesiącu, mediana (zakres międzykwartyłowy)	30 (20; 30)	30 (20; 30)	
Stosowanie kokainy w ostatnim miesiącu, n (%)	30 (65)	37 (79)	
Liczba dni stosowania kokainy w ostatnim miesiącu, mediana (zakres międzykwartyłowy)	15 (4; 25)	10 (5; 30)	
Stosowanie alkoholu w ostatnim miesiącu, n (%)	22 (48)	28 (60)	
Liczba dni stosowania alkoholu w ostatnim miesiącu, mediana (zakres międzykwartyłowy)	9 (4; 15)	8 (3; 15)	
Dożyłne stosowanie narkotyków w ostatnim miesiącu, n (%)^{^^}	20 (43)	36 (77)	
Czas trwania stosowania opioidów (lata), mediana (zakres międzykwartyłowy)	18 (10; 25)	20 (14; 26)	
Hospitalizacje w ciągu ostatnich 3 miesięcy, n (%)	15 (33)	11 (23)	
Zakażenia oportunistyczne związane z AIDS w ciągu ostatnich 3 miesięcy, n (%)	6 (13)	3 (7)	
Obecność przeciwciał przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu C, n (%)^{^^/#}	30 (67)	38 (86)	
Stosowanie terapii przeciwwirusowej, n (%)	25 (54)	24 (51)	
Najmniejsza liczba limfocytów CD4 (liczba komórek x 10⁹/L), mediana (zakres międzykwartyłowy)	110 (12; 232)	206 (40; 351)	
Aktualna liczba limfocytów CD4 (liczba komórek x 10⁹/L), mediana (zakres międzykwartyłowy)	228 (68; 397)	304 (177; 482)	
Poniżej 400 kopii RNA wirusa HIV/mL, n (%)	19 (41)	19 (40)	
Log₁₀ >400 kopii RNA wirusa HIV/mL u osób z >400 kopiami RNA wirusa HIV/mL, mediana (zakres międzykwartyłowy)	4,4 (3,9; 5,1)	4,6 (3,0; 5,0)	

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ wskaźnik nasilenia depresji określony w oparciu o CES-D10. ^^ istotna statystycznie różnica (p<0,05) między grupami. # w przypadku 4 uczestników brak danych odnośnie do ich zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C.

Tabela 320. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [72]-[74].

[72] Lucas et al. 2012, [73] Sugarman et al. 2011, [74] NCT00270257		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>RCT, faza III, otwarte, wieloośrodkowe, w układzie równoległym, nie podano jakiego typu (<i>superiority lub non-inferiority</i>), podtyp IIA.</p> <p>Ośrodki: 2 ośrodki w Chinach i 1 ośrodek w Tajlandii.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 2/5.</p> <p>Ocena w skali GRADE: średnia.</p>	<p>Uczestnicy badania w wieku co najmniej 18 lat uzależnieni od opioidów.</p> <p>Liczebność grup: <i>Zarejestrowani N=150</i></p> <p>Grupa I: produkt łączony buprenorfina/nalokson, krótkotrwałe leczenie uzależnienia (18 dni lub decyzja badacza), N=73</p> <p>Grupa II: produkt łączony buprenorfina/nalokson, długotrwałe leczenie uzależnienia (52 tygodni), N=77.</p> <p>Schemat podania: Faza indukcji mediana dawki produktu łączonego buprenorfina/nalokson (wysokość dawki buprenorfiny): I dzień: 8 mg/dobę (zakres międzykwartyłowy: 8-8 mg/dobę), II dzień – 16 mg/dobę (zakres międzykwartyłowy: 12-16 mg/dobę), III dzień – 20 mg/dobę (zakres międzykwartyłowy: 16-24 mg/dobę).</p>	<p>Okres leczenia: 4 tygodnie (dostępne są dane dla tego okresu, badanie jest w toku).</p> <p>Okres obserwacji: 4 tygodnie (całe badanie trwało 52 tygodnie).</p>
	<p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • profil bezpieczeństwa, • stosowanie się do zaleceń leczenia, • zadowolenie z leczenia. 	<p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> • faza indukcji N=5 (3%)*, okres 4 tygodni N=21 (11%)* uczestników wycofało się z badania.
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> • wiek co najmniej 18 lat, • HIV-seronegatywni, • uzależnienie od opioidów według kryteriów DSM-IV, • pozytywny wynik testu toksykologicznego moczu na obecność opiatów, • dożyłne stosowanie opioidów co najmniej 12 razy w ciągu ostatnich 28 dni, • zgoda na udział w badaniu. 	<ul style="list-style-type: none"> • aktualne lub niedawne stosowanie metadonu w programie leczenia uzależnienia, • alergia na buprenorfinę lub nalokson, • uzależnienie od alkoholu lub benzodiazepin według kryteriów DSM-IV, • ciąża, karmienie piersią lub brak zgody na stosowanie środków antykoncepcyjnych, • stężenie aminotransferazy alaninowej przekraczające 3-krotnie górną granicę normy, • stężenie hemoglobiny <8 g/dL u mężczyzn i <7 g/dL u kobiet, • stężenie bilirubiny przekraczające 2,5-krotnie górną granicę normy, • liczba płytek krwi <50 000/mm³. 	
Komentarz i ograniczenia badania		
<p>Badanie RCT (brak opisu metody randomizacji), otwarte; grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji); w fazie indukcji (3 dni) N=5 (3%)*, a w okresie 4 tygodni trwania badania N=21 (11%)* uczestników wycofało się</p>		

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



z udziału w badaniu (nie podano przyczyn wycofania się z badania).

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 321. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [72]-[74].

Analizowany parametr		Grupa I Buprenorfina/nalokson (krótkotrwałe leczenie) N=73	Grupa II Buprenorfina/nalokson (długotrwałe leczenie) N=77
Wiek (lata), mediana (zakres międzykwartylowy)		35 (29; 40)	
Płeć, n (%)	Kobiety	19 (13)*	
	Mężczyźni	131 (87)	
Obecność przeciwciał przeciw powierzchniowemu antygenowi wirusa zapalenia wątroby typu B, n (%)		28 (19)	
Obecność przeciwciał przeciw antygenowi wirusa zapalenia wątroby typu C, n (%)		125 (83)	
Dożylne stosowanie opioidów, n (%)	Heroina	106 (71)	
	Opium	45 (30)	
Liczba dni dożylnego stosowania opioidów (dni), mediana (zakres międzykwartylowy)		30 (28; 30)	
Pozytywny wynik testu toksykologicznego moczu, n (%)	Opiaty	150 (100)	
	Benzodiazepiny	34 (23)	
	Metadon	4 (3)	
	Amfetamina	0 (0)	
Picie alkoholu w ciągu ostatnich 6 miesięcy, n (%)		63 (42)	

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 322. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania buprenorfiny w połączeniu z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [75]-[76].

[75] Fiellin et al. 2013, [76] Cutter et al. 2010		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
RCT, otwarte, w układzie równoległym, jednoośrodkowe, nie podano jakiego typu (<i>superiority</i> czy <i>non-inferiority</i>), podtyp IIA. Ośrodki: 1 ośrodek w Stanach Zjednoczonych. Ocena w skali Jadad: 3/5. Ocena w skali GRADE: średnia.	Uczestnicy badania uzależnieni od opioidów. Liczebność grup: <i>Zarejestrowani N=381</i> <i>Zrandomizowani (populacja ITT) N=141</i> Grupa I: buprenorfina/nalokson i terapia behawioralno-poznawcza, N=70 Grupa II: buprenorfina/nalokson, N=71, <i>Ukończyli badanie N=59</i> Grupa I: buprenorfina/nalokson i terapia behawioralno-poznawcza, N=27, Grupa II: buprenorfina/nalokson, N=32. Schemat podania: Buprenorfina w produkcie łączonym buprenorfina/nalokson w dawce 16 mg/dobę, możliwość jej wzrostu do 20 lub 24 mg/dobę w razie potrzeby, średnia dawka w fazie leczenia podtrzymującego wyniosła 17,8 mg/dobę (SD: 2,8 mg/dobę).	Okres leczenia: 24 tygodnie. Okres obserwacji: 24 tygodnie. Oceniane punkty końcowe
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	<ul style="list-style-type: none"> • częstość stosowania opioidów zgłoszona przez uczestników badania, • maksymalny czas trwania abstynencji od opioidów zgłoszony przez uczestników badania i potwierdzony za pomocą testów toksykologicznych moczu, • odsetek uczestników kontynuujących udział w badaniu (retencja), • czas trwania leczenia i udziału w badaniu, • abstynencji od kokainy zgłoszona przez uczestników badania i potwierdzony za pomocą testów toksykologicznych moczu, • udział w wizytach kontrolnych w ośrodku i w sesjach terapeutycznych.
	<ul style="list-style-type: none"> • N=82 uczestników nie ukończyło udziału w badaniu: N=43 w grupie I, N=39 w grupie II. 	
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • uzależnienie od opioidów, • pisemna zgoda na udział w badaniu. 		<ul style="list-style-type: none"> • uzależnienie od alkoholu, benzodiazepin, kokainy, • osoby stanowiące zagrożenie dla siebie lub innych, • występowanie zaburzeń psychiatrycznych lub nieleczonej ciężkiej depresji, • nieznajomość języka angielskiego, • ciężka, zagrażająca życiu choroba.
Komentarz i ograniczenia badania		
Badanie RCT (metoda randomizacji urnowej), otwarte; grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji); N=82 uczestników badania nie ukończyło udziału w badaniu; w grupie I N=43; N=19 zmieniło terapię, N=17 opuściło leczenia przez ponad 7 dni, N=7 opuściło 3 wizyty kontrolne; w grupie II N=39; N=24 zmieniło terapię, N=10 opuściło leczenia przez ponad 7 dni, N=1 opuściło 3 wizyty kontrolne, N=4 rozpoczęło leczenie metadonem.		

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 323. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania buprenorfiny w połączeniu z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [75]-[76].

Analizowany parametr		Grupa I Buprenorfina/nalokson + terapia behawioralno-poznawcza N=70	Grupa II Buprenorfina/nalokson N=71
Wiek (lata), średnia±SD		32,8±8,6	34,5±10,3
Płeć, n (%)	Kobiety*	19 (24)	18 (28)
	Mężczyźni	51 (76)	53 (72)
Rasa, n (%)	Biała	61 (87)	66 (93)
	Inna*	9 (13)	5 (7)
Zatrudnienie na pełen etat, n (%)		27 (39)	27 (38)
Wykształcenie średnie lub wyższe, n (%)		56 (81)	61 (87)
Czas trwania uzależnienia od opioidów (lat), średnia±SD		8,9±6,8	7,2±5,9
Stosowanie leków przepisanych na receptę, n (%)		23 (33)	27 (39)
Dożylnie stosowanie leków/ narkotyków, n (%)		24 (35)	21 (30)
Wcześniejsza próba detoksyfikacji, n (%)		36 (55)	27 (43)
Wcześniejsze leczenie z uzależnienia, n (%)		42 (65)	41 (65)
Stosowanie substancji uzależniających w ciągu ostatnich 30 dni, średnia±SD	Alkohol	3,2±6,0	2,7±5,0
	Kokaina	1,8±3,3	0,9±1,8

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 324. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [84].

[84] Sullivan et al. 2006			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
<p>RCT, jednoosrodkowe, otwarte, w układzie równoległym, nie podano jakiego typu (<i>superiority lub non-inferiority</i>), podtyp IIA.</p> <p>Ośrodki: 1 ośrodek w stanach Zjednoczonych.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 2/5.</p> <p>Ocena w skali GRADE: średnia.</p>	<p>Uczestnicy badania w wieku co najmniej 18 lat uzależnieni od opioidów, zakażeni wirusem HIV.</p> <p>Liczebność grup: <i>Zrandomizowani N=16</i> <i>Ukończyli badanie N=11</i></p> <p>Brak danych dotyczących liczebności poszczególnych grup.</p> <p>Grupa badana: produkt łączony buprenorfina/nalokson, standardowe leczenie + dodatkowe sesje terapeutyczne.</p> <p>Grupa kontrolna: produkt łączony buprenorfina/nalokson, krótkie, standardowe leczenie.</p> <p>Schemat podania: Produkt łączony buprenorfina/nalokson w zakresie dawek 16-24 mg/dobę (wysokość dawki buprenorfiny).</p>	<p>Okres leczenia: 12 tygodni. Okres obserwacji: 12 tygodni.</p> <p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> kontynuacja leczenia połączeniem buprenorfiny z naloksonem (retencja), stosowanie zakazanych substancji (opiodów lub kokainy) w oparciu o informacje pochodzące od uczestników, jak i testy toksykologiczne moczu, ocena liczby limfocytów CD4, logarytm dziesiętny (\log_{10}) stężenia RNA wirusa HIV wariant 1, stosowanie się do zaleceń dotyczących przyjmowania połączenia buprenorfiny z naloksonem oraz leków stosowanych w trakcie terapii zakażenia wirusem HIV, co oceniano na podstawie zużycia leków, wyniki badań dotyczących funkcjonowania wątroby, ryzykowne zachowania związane z możliwością przekazania zakażenia wirusem HIV w oparciu o skalę <i>AIDS/HIV Risk Inventory</i>, stan zdrowia mierzony za pomocą kwestionariusza <i>Medical Outcomes Study 36-item Short Form Health Survey</i>, zadowolenie uczestnika z leczenia w oparciu o zmodyfikowaną skalę <i>Likert</i>. 	
		<p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> N=5 (31,3%)* uczestników nie ukończyło badania. 	
		<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> zakażenie wirusem HIV, decyzja o poddaniu się leczeniu podtrzymującemu za pomocą agonisty opiodów, uzależnienie od opiodów według kryteriów DSM-IV, pozytywny wynik testu toksykologicznego moczu na obecność opiodów przy naborze do badania, zgoda kobiet na stosowanie środków antykoncepcyjnych i comiesięczne testy ciążowe, zgoda na udział w badaniu. 	<p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> uzależnienie od alkoholu, benzodiazepin, kokainy lub środków uspokajających, skłonności samobójcze lub zabójcze, ciężka choroba lub zaburzenia psychiczne.
Komentarz i ograniczenia badania			
<p>Badanie RCT (brak opisu metody randomizacji), otwarte; grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji); N=5 uczestników nie ukończyło badania (nie podano przyczyn).</p>			

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 325. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [84].

Analizowany parametr		Grupa badana	Grupa kontrolna
		Buprenorfina/nalokson N=16	
Wiek (lata), średnia±SD		47,2±8,5	
Płeć, n (%)	Kobiety	1 (6)*	
	Mężczyźni	15 (94)	
Rasa, n (%)	Biała	5 (31)	
	Czarna	7 (44)	
	Latynoska	4 (25)	
Zatrudnienie na pełen etat, n (%)		3 (19)	
Wykształcenie średnie lub wyższe, n (%)		13 (81)	
Stan cywilny: mężatki/żonaci, n (%)^		10 (67)	
Posiadanie ubezpieczenia, n (%)		13 (81)	
Czas trwania uzależnienia od opioidów (lata), średnia±SD		17,4±9,8	
Stosowanie głównie heroiny, n (%)		13 (81)	
Dożylne stosowanie narkotyków, n (%)		9 (56)	
Co najmniej 1 dzień spożywania alkoholu w ciągu ostatnich 30 dni, n (%)^^		4 (29)	
Co najmniej 1 dzień stosowania kokainy w ciągu ostatnich 30 dni, n (%)		5 (36)	
Pozytywny wynik testu toksykologicznego moczu, n (%)		16 (100)	
Okres czasu od diagnozy zakażenia wirusem HIV, średnia±SD		13,3±5,7	
Liczba limfocytów CD4 (komórek/ μ L), średnia±SD		367±334	
Log ₁₀ stężenia RNA wirusa HIV-1 (log ₁₀ kopii/mL), średnia±SD		3,85±1,20	
Obecnie stosowane leki w terapii zakażenia wirusa HIV, n (%)		10 (63)	
Obecność przeciwciał przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu C, n (%)		13 (81)	

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ N=15, ^^ N=14.

Tabela 326. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania buprenorfiny w połączeniu z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów w populacji osób zakażonych wirusem HIV [85]-[86].

[85] Tetrault et al. 2012; [86] NCT00317460			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
RCT, otwarte, w układzie równoległym, jednoosrodkowe, nie podano jakiego typu (<i>superiority</i> czy <i>non-inferiority</i>), podtyp IIA. Ośrodki: 1 ośrodek w Stanach Zjednoczonych. Ocena w skali Jadad: 2/5. Ocena w skali GRADE: średnia.	Uczestnicy badania uzależnieni od opioidów. Liczebność grup: Zarejestrowani N=70 Zrandomizowani (populacja ITT) N=47 Grupa I: buprenorfina/nalokson + zintensyfikowana terapia, N=22, Grupa II: buprenorfina/nalokson + standardowa terapia, N=25, Ukończyli badanie N=33 Grupa I: buprenorfina/nalokson + zintensyfikowana terapia, N=13, Grupa II: buprenorfina/nalokson + standardowa terapia, N=20. Schemat podania: Buprenorfina w produkcie łączonym buprenorfina/nalokson w dawce 16 mg/dobę/ 4 mg/dobę, możliwość zwiększenia dawki do 20 mg/dobę/ 5 mg/dobę lub 24 mg/dobę/ 6 mg/dobę. 2 dni indukcji i 12 dni stabilizacji dawki leku, następnie 10 tygodni leczenia podtrzymującego.	Okres leczenia: 12 tygodni. Okres obserwacji: 12 tygodni. Oceniane punkty końcowe <ul style="list-style-type: none"> • odsetek negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów, • czas trwania abstynencji od opioidów, zgłoszony przez uczestników badania, • stosowanie substancji uzależniających, w tym kokainy, w oparciu o zgłoszenia uczestników i potwierdzone testami toksykologicznymi moczu, • odsetek pacjentów, którzy zmienili terapię, • odsetek pacjentów, którzy ukończyli udział w badaniu, • stosowanie się do zaleceń leczenia produktem łączonym buprenorfina/nalokson i przeciwwirusowego, • ocena częstości zachowań ryzykownych związanych z zakażeniem wirusem HIV w oparciu o skalę ARI, • udział w wizytach kontrolnych i czas ich trwania, • efekty leczenia przeciwwirusowego. 	
		Osoby utracone z okresu badania i obserwacji <ul style="list-style-type: none"> • N=14 osób nie ukończyło udziału w badaniu: N=9 w grupie I i N=5 w grupie II. 	
		Kryteria włączenia <ul style="list-style-type: none"> • spełnienie kryteriów uzależnienia od opioidów DSM-IV, • zdiagnozowane zakażenie wirusem HIV, • stężenie transferazy alaninowej i asparaginianowej ponad 5-krotnie niższe od górnej granicy normy, 	Kryteria wykluczenia <ul style="list-style-type: none"> • uzależnienie od benzodiazepin (dozwolone było stosowanie benzodiazepin przepisanych przez psychiatrę z powodu zaburzeń lękowych), • kobiety ciężarne lub starające się o dziecko,

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



<ul style="list-style-type: none"> znajomość języka angielskiego lub hiszpańskiego, pisemna zgoda na udział w badaniu. 	<ul style="list-style-type: none"> ryzyko popełnienia samobójstwa lub zaburzenia psychiczne wpływające na zdolność dostarczenia pisemnej zgody na udział w badaniu (demencja, omamy, psychoza) lub osoby z innych przyczyn nieodpowiednie do udziału w badaniu.
Komentarz i ograniczenia badania	
<p>Badanie RCT (brak opisu metody randomizacji, uwzględniono stratyfikację w odniesieniu do płci i abstynencji w czasie 2-tygodniowej fazy indukcji i stabilizacji dawki leku), otwarte; grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji) z wyjątkiem czasu trwania zakażenia wirusem HIV; N=14 osób nie ukończyło udziału w badaniu: N=9 w grupie I, w tym N=7 z powodu utraty z obserwacji, N=2 z powodu zmiany terapii; N=5 w grupie II, w tym N=5 z powodu utraty z obserwacji.</p>	

Tabela 327. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania buprenorfiny w połączeniu z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów w populacji osób zakażonych wirusem HIV [85]-[86].

Analizowany parametr		Grupa I Buprenorfina/nalokson (zintensyfikowana terapia) N=22	Grupa II Buprenorfina/nalokson (standardowa terapia) N=25
Wiek (lata), średnia±SD		48,3±7,3	45,7±8,5
Płeć, n (%)	Kobiety*	3 (14)	5 (20)
	Mężczyźni	19 (86)	20 (80)
Rasa, n (%)	Biała	9 (41)	11 (44)
	Inna*	13 (59)	14 (56)
Bezrobotni lub na rencie, n (%)		19 (86)	19 (76)
Miesięczny dochód >1 000, n (%), (N=38)		8 (44)	10 (50)
Stanu wolnego, n (%)		12 (54)	11 (44)
Wykształcenie średnie lub wyższe, n (%)		14 (64)	15 (60)
Czas trwania uzależnienia od opioidów, średnia±SD		16,3±12,0	17,2±9,3
Stosowanie heroiny, n (%)		20 (91)	21 (84)
Dożylnie stosowanie leków/ narkotyków, n (%)		8 (38)	15 (60)
Liczba dni, w czasie których spożywano alkohol w ciągu ostatnich 30 dni, średnia±SD		1,9±5,4	6,1±8,6
Liczba dni, w czasie których spożywano kokainę w ciągu ostatnich 30 dni, średnia±SD		3,1±6,4	7,2±9,3
Czas trwania zakażenia wirusem HIV, średnia±SD[^]		8,7±6,5	15,4±4,6
Liczba limfocytów CD4, średnia±SD		325±166	373±277
Wykrywalny poziom wirerii, średnia±SD (N=43)		12 (60)	13 (56)
Logarytm wykrywalnego poziomu wirerii wariantu HIV-1, średnia±SD (N=42)		4,1±1,0	4,6±1,0
Leczenie przeciwwirusowe typu HAART, n (%), (N=44)		13 (62)	14 (61)
Obecność przeciwciał przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu C, n (%), (N=31)		12 (75)	14 (93)

* wartości obliczone przez autorów analizy. [^] istotna statystycznie różnica między grupami (p=0,001).

Tabela 328. Charakterystyka nierandomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [89].

[89] Mintzer et al. 2004		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Non-RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie naprzemiennym, jednoosrodkowe, nie podano jakiego typu (<i>superiority czy non-inferiority</i>), podtyp IIC. Ośrodki: 1 ośrodek w Stanach Zjednoczonych. Ocena w skali NOS: wiarygodne. Ocena w skali	Dorosłe osoby uzależnione od opioidów. Liczebność grup: <i>Zarejestrowani (populacja PP, część innego badania, brak danych jakiego)</i> N=8 Grupa I: produkt łączony buprenorfina/nalokson w dawce 8 mg/2 mg, N=8 Grupa II: produkt łączony buprenorfina/nalokson w dawce 16 mg/4 mg, N=8 Grupa III: produkt łączony buprenorfina/nalokson w dawce 32 mg/8 mg, N=8. Schemat podania: Grupa I: produkt łączony buprenorfina/nalokson w dawce 8 mg/2 mg, Grupa II: produkt łączony buprenorfina/nalokson w dawce 16 mg/4 mg, Grupa III: produkt łączony buprenorfina/nalokson w dawce 32 mg/8 mg.	Okres leczenia: około 30 dni (każdą dawkę testowano przez 7-10 dni). Okres obserwacji: około 30 dni.
		Oceniane punkty końcowe <ul style="list-style-type: none"> szybkość psychomotoryczna/poznawcza, percepcja czasu, elastyczność pojęciowa, uwaga, pamięć krótkotrwała/robocza, pamięć długotrwała/epizodyczna, metapamięć.
		Osoby utracone z okresu badania i obserwacji

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



GRADE: niska.	• nie utracono żadnego uczestnika badania (0%).
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • dorosłe, zdrowe osoby, • zdiagnozowane uzależnienie od opioidów, • możliwość podjęcia leczenia za pomocą agonistów opioidów, • pisemna zgoda na udział w badaniu. 	• brak danych.
Komentarz i ograniczenia badania	
Badanie non-RCT, podwójnie zamaskowane (każdy uczestnik otrzymywał 4 tabletki: lek oraz placebo); grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji); nie utracono żadnego uczestnika badania.	

Tabela 329. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [89].

Analizowany parametr		Grupa I/II/III Buprenorfina/nalokson N=8
Płeć, n (%)	Kobiety	3 (37,5)*
	Mężczyźni	5 (62,5)*
Rasa, n (%)	Afroamerykańska	6 (75)*
	Biała	2 (25)*
Wiek (lata), średnia (zakres)		36 (26; 41)
Czas trwania edukacji, średnia (zakres)		12 (10; 14)
Czas trwania uzależnienia od opioidów, średnia (zakres)		8 (4; 12)

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 330. Charakterystyka nierandomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania buprenorfiny w połączeniu z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [98].

[90] Moore et al. 2012			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
Non-RCT, otwarte, w układzie równoległym, jednoosrodkowe, nie podano jakiego typu (<i>superiority</i> czy <i>non-inferiority</i>), podtyp IIA. Ośrodki: 1 ośrodek w Stanach Zjednoczonych. Ocena w skali NOS: wiarygodne. Ocena w skali GRADE: średnia.	Uczestnicy badania uzależnieni od opioidów. Liczebność grup: <i>Zarejestrowani N=82</i> <i>Leczenie rozpoczęło M=70</i> <i>Ukończyli badanie N=58</i> Grupa I: buprenorfina/nalokson + terapia behawioralno-poznawcza, N=28 Grupa II: buprenorfina/nalokson, N=30. Schemat podania: Buprenorfina w produkcie łączonym buprenorfina/nalokson w dawce podtrzymującej 12 mg/dobę w grupie II, w dawce 24 mg w poniedziałki i środki i 36 mg w piątki w grupie I. 2 dni fazy indukcji, 12 dni fazy stabilizacji dawki leku, 12 tygodni leczenia podtrzymującego.	Okres leczenia: 14 tygodni. Okres obserwacji: 14 tygodni. Oceniane punkty końcowe <ul style="list-style-type: none"> • ukończenie leczenia, • maksymalny czas trwania abstynencji od opioidów zgłaszany przez uczestników badania i potwierdzony testami toksykologicznymi moczu, • stosowanie opioidów (opiaty, oksykodon, metadon) lub innych substancji uzależniających (benzodiazepiny, kokaina) zgłaszane przez uczestników badania i potwierdzone testami toksykologicznymi moczu, • ocena zadowolenia z leczenia, • udział w wizytach kontrolnych w ośrodku i w sesjach terapeutycznych. 	
		Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	
		• N=12 uczestników nie ukończyło fazy indukcji i stabilizacji dawki leku.	
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> • spełnienie kryteriów uzależnienia od opioidów DSM-IV, • zakwalifikowanie do leczenia uzależnienia od opioidów, • kobiety w wieku rozrodczym stosujące skuteczną antykoncepcję i przeprowadzające co miesiąc test ciążyowy, • pisemna zgoda na udział w badaniu. 		<ul style="list-style-type: none"> • uzależnienie od alkoholu, benzodiazepin, leków uspokajających, • ryzyko popełnienia samobójstwa lub zabójstwa, • zaburzenia psychiatryczne lub ciężka depresja, • nieznajomość języka angielskiego, • niestabilna lub zagrażająca zdrowiu choroba. 	
Komentarz i ograniczenia badania			
Badanie non-RCT, otwarte; grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji) z wyjątkiem: czasu trwania uzależnienia od opioidów, wcześniejszej próby detoksyfikacji; N=12 uczestników nie ukończyło fazy indukcji i stabilizacji dawki leku.			

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 331. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w nierandomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania buprenorfiny w połączeniu z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [90].

Analizowany parametr		Grupa I Buprenorfina/nalokson + terapia behawioralno-poznawcza N=28	Grupa II Buprenorfina/nalokson N=30
Wiek (lata), średnia±SD		39,8±12,1	38,1±11,4
Płeć, n (%)	Kobiety*	6 (11)	5 (17)
	Mężczyźni	22 (79)	21 (30)
Rasa, n (%)	Biała	17 (61)	25 (83)
	Inna*	11 (39)	5 (17)
Zatrudnienie na pełen etaż, n (%)		13 (46)	12 (40)
Wykształcenie średnie lub wyższe, n (%)		25 (86)	27 (90)
Miesięczny dochód, średnia±SD		1 818±1 828	1 635±1 635
Stanu wolnego, n (%)		11 (39)	13 (43)
Czas trwania uzależnienia od opioidów (lata), średnia±SD[^]		12,2±10,1	6,2±5,6
Stosowanie leków przepisanych na receptę, n (%)		11 (39)	15 (50)
Dożylne stosowanie leków/ narkotyków, n (%)		7 (25)	2 (7)
Wcześniejsza próba detoksyfikacji, n (%)^{^^}		17 (65)	7 (27)

* wartości obliczone przez autorów analizy. [^] istotna statystycznie różnica między grupami (p=0,01). ^{^^} istotna statystycznie różnica między grupami (p=0,005).

Tabela 332. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w porównaniu do placebo lub metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów – II linia leczenia [91]-[92].

[91]-[92] Rosado et al. 2007		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, jednośrodkowe, nie podano jakiego typu (<i>superiority/ non-inferiority</i>), podtyp IIA. Ośrodki: 1 ośrodek w Stanach Zjednoczonych. Ocena w skali Jadad : 4/5. Ocena w skali GRADE : wysoka.	Dorosłe osoby uzależnione od opioidów, stabilizowane wcześniej na metadonie. Liczebność grup: Zrandomizowani N=16 (brak danych dotyczących liczebności poszczególnych grup). Schemat podania: 100 mg/dobę metadonu, 0,2 mg naloksonu (dożylnie), placebo, produkt łączony buprenorfina/nalokson w dobowych dawkach: 4 mg/1 mg, 8 mg/2 mg, 16 mg/4 mg, 32 mg/8 mg, w pojedynczej lub podzielonej (2 części) dawce.	Okres leczenia: 8 tygodni. Okres obserwacji: 8 tygodni. Oceniane punkty końcowe
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji • N=6 (37,5%)* uczestników utracono z badania.	• wyniki uzyskane po zastosowaniu: placebo, metadonu lub naloksonu, w fazie I badania, • określenie pierwszej dawki połączenia buprenorfiny z naloksonem, która przyspieszyła odstawienie opioidów, w fazie I badania, • określenie pierwszej dawki połączenia buprenorfiny z naloksonem, która przyspieszyła odstawienie opioidów, w fazie II badania.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
• dorosłe osoby uzależnione od opioidów, • spełniający kryteria leczenia podtrzymującego metadonem, • pisemna zgoda na udział w badaniu.		• ciąża, ciężka choroba lub poważne zaburzenia psychiczne (np. schizofrenia).
Komentarz i ograniczenia badania		
Badanie RCT (brak opisu metody randomizacji), podwójnie zamaskowane (roztwór metadonu i placebo oraz tabletki produktu łączonego buprenorfina/nalokson i placebo oraz zastrzyk naloksonu i placebo były podobne); grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji); N=9 uczestników utracono z badania, N=6 z powodu nieukończenia badania.		

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 333. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w porównaniu do placebo lub metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [91]-[92].

Analizowany parametr		Grupa badana Buprenorfina/nalokson N=16
Rasa, n (%)	Biała	5 (31,3)*
	Afroamerykańska	11 (68,7)*
Płeć, n (%)	Kobiety	6 (37,5)*
	Mężczyźni	10 (62,5)*
Wiek (lata), średnia (zakres)		37,4 (25; 51)

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Czas trwania stosowania opioidów (lata), średnia	6,5
Czas trwania stosowania opioidów w ciągu ostatnich 30 dni (dni), średnia	28,2

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 334. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w porównaniu do buprenorfiny w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów – II linia leczenia [93].

[93] NCT00605033			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
<p>RCT, podwójnie zamaskowane, faza IV, prospektywne, w układzie równoległym, potrójnie pozorowane (ang. <i>triple dummy</i>), <i>non-inferiority</i>, podtyp IIA.</p> <p>Ośrodki: brak danych.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 4/5.</p> <p>Ocena w skali GRADE: wysoka.</p>	<p>Uczestnicy badania w wieku co najmniej 15 lat uzależnieni od opioidów, wcześniej leczeni buprenorfiną.</p> <p>Liczebność grup: <i>Zrandomizowani N=242</i></p> <p>Grupa badana: produkt łączony buprenorfina/nalokson, N=143 Grupa kontrolna: buprenorfina, N=98 <i>Ukończyli badanie N=226</i></p> <p>Grupa badana: produkt łączony buprenorfina/nalokson, N=136 Grupa kontrolna: buprenorfina, N=90.</p> <p>Schemat podania: Grupa badana: produkt łączony buprenorfina/nalokson 4 mg/dobę + 1 mg/ dobę - 24 mg/dobę + 6 mg/dobę, Grupa kontrolna: buprenorfina 4 mg/dobę - 24 mg/dobę.</p>	<p>Okres leczenia: 7 dni faza podwójnie zamaskowana, 2-4 tygodnie faza otwarta.</p> <p>Okres obserwacji: 3-5 tygodni.</p>	
			Oceniane punkty końcowe
			<ul style="list-style-type: none"> • odsetek odpowiedzi na leczenie, • profil bezpieczeństwa.
		<p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> • N=16 (6,6%)* uczestników utracono z badania. 	
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> • mężczyźni lub kobiety niebędące w ciąży ani niekarmiące, • wiek co najmniej 15 lat, • chęć uczestniczenia w badaniu i zgoda na wypełnianie warunków protokołu badania (pacjenta lub jego rodziców/ legalnych opiekunów), • spełnienie kryteriów DSM-IV-TR, dotyczących osób uzależnionych od opioidów, • wcześniejsze leczenie podtrzymujące buprenorfiną w zakresie dawek wynoszących 4-24 mg/dobę przez co najmniej 1 miesiąc przed rejestracją do badania, • uczestnicy nie mogli stosować dożylnie opioidów częściej niż 4 razy w miesiącu przed rejestracją do badania (w oparciu o informacje od nich), • negatywny wynik testu toksykologicznego moczu przed randomizacją, • stosowanie środków antykoncepcyjnych, • negatywny wynik testu toksykologicznego moczu na obecność ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej beta u kobiet w wieku rozrodczym przed rejestracją do badania, • zgoda na udział w badaniu. 		<ul style="list-style-type: none"> • leczenie połączeniem buprenorfiny z naloksonem lub buprenorfiną, które według protokołu badania byłoby niezgodne z charakterystyką produktu leczniczego zatwierdzonej w poszczególnych krajach, • uczestnicy niechący lub niemogący wypełnić wymagań protokołu (np. skazanie na karę więzienia) lub są w sytuacji, która mogłaby wpłynąć na uczestnictwo w badaniu (w opinii badacza), • uczestniczenie w innym badaniu klinicznym, w którym leki są wydawane, • alergia lub nadwrażliwość na nalokson, • członek personelu lub znajomość lub pokrewieństwo z członkiem personelu, • ciężka, nieleczona choroba psychiatryczna według kryteriów DSM-IV-TR (np. skłonności samobójcze lub zabójcze, nieleczona schizofrenia), • niekontrolowane i znaczące spożycie benzodiazepin lub alkoholu wymagające detoksyfikacji, • zakażeni wirusem HIV z kliniczną postacią AIDS, • osoby leczone buprenorfiną odtwórczą (generyczną). 	
Komentarz i ograniczenia badania			
<p>Badanie RCT (brak opisu metody randomizacji), podwójnie zamaskowane (tabletki produktu łączonego buprenorfina/ nalokson i placebo oraz tabletki buprenorfiny i placebo były podobne); grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji); N=15 uczestników utracono z badania, N=7 w grupie badanej (N=2 z powodu wystąpienia działań niepożądanych, N=1 z powodu utraty z obserwacji, N=3 z powodu wycofania się z badania, N=1 z powodu naruszenia protokołu badania), N=8 w grupie kontrolnej (N=2 z powodu wystąpienia działań niepożądanych, N=1 z powodu utraty z obserwacji, N=4 z powodu wycofania się z badania, N=1 z powodu naruszenia protokołu badania; N=1 uczestnik wycofał się po randomizacji, ale przed przyjęciem pierwszej dawki leku).</p>			

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 335. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w porównaniu do buprenorfiny w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [93].

Analizowany parametr	Grupa badana Buprenorfina/nalokson N=143	Grupa kontrolna Buprenorfina N=97
Wiek (lata), średnia±SD	35,8±8,2	35,5±8,7
Płeć, n (%)	Kobiety	22 (22,7)*
	Mężczyźni	75 (77,3)*

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 336. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w porównaniu do kombinacji metadonu i lofeksydyny w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opiatów [94].

[94] Law et al. 2002 (opisano na podstawie abstraktu)		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>RCT (abstrakt), w układzie równoległym, jednoosrodkowe, podtyp badania IIA (brak danych dotyczących zamaskowania badania oraz typu <i>superiority</i> lub <i>non-inferiority</i>).</p> <p>Ośrodki: 1 ośrodek w Wielkiej Brytanii.</p> <p>Ocena w skali Jadad: brak możliwości dokładnej oceny (co najmniej 1 punkt za randomizację).</p> <p>Ocena w skali GRADE: średnia.</p> <p>Sponsor: Brak danych.</p>	<p>Dorośli osoby uzależnione od heroiny (stosowanej w małych dawkach) lub stosujące wcześniej metadon w dawkach ≤30 mg na dobę.</p> <p>Liczebność grup: <i>Zarejestrowani:</i> N=80</p> <p>Grupa badana: produkt łączony buprenorfina/nalokson, N=brak danych, Grupa kontrolna: kombinacja metadonu z lofeksydyną, N=brak danych.</p> <p>Schemat podania: Uczestnicy zostali losowo przydzieleni do grup, w których podawano połączenie buprenorfiny z naloksonem (buprenorfina w dawce 4 mg/dobę) lub metadon w dawce 30 mg/dobę przez 2-6 tygodni. Następnie, stosowana dawka połączenia buprenorfiny z naloksonem była redukowana przez kolejnych 10 dni (1 mg co 3-4 dni), natomiast dawkę metadonu zmniejszano w ciągu 3 dni jednocześnie podając lofeksydynę przez kolejnych 16 dni.</p>	<p>Okres leczenia: 2-6 tygodni (stabilizacja), 16 dni (redukcja dawki).</p> <p>Okres obserwacji: Brak danych.</p>
	<p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak danych 	<p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • porównanie skuteczności klinicznej połączenia buprenorfiny z naloksonem oraz metadonu w fazie stabilizacji leczenia, a także reakcji uczestników na stopniowe odstawienie połączenia buprenorfiny z naloksonem oraz metadonu podawanego w kombinacji z lofeksydyną.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
• brak danych		• brak danych
Komentarz i ograniczenia badania		
Abstrakt dotyczący badania randomizowanego z grupą kontrolną (brak opisu metody randomizacji), brak danych dotyczących zamaskowania badania. W abstrakcie nie przedstawiono danych dotyczących metod przeprowadzenia badania, jak i danych w zakresie utraty uczestników z badania. W badaniu porównywano zastosowanie połączenia buprenorfiny z naloksonem względem metadonu stosowanego w kombinacji z lofeksydyną.		

W publikacji [94] nie przedstawiono charakterystyki wyjściowej populacji włączonej do badania klinicznego, ponieważ badanie zostało opisane na podstawie abstraktu – nie zidentyfikowano pełnego tekstu publikacji.

Tabela 337. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [95]-[96].

[95] Brown et al. 2013, [96] NCT01082679		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>RCT, wieloośrodkowe, w układzie równoległym, nie podano jakiego typu (<i>superiority</i> czy <i>non-inferiority</i>), otwarte, podtyp IIA.</p> <p>Ośrodki: Wieloośrodkowe (2 ośrodki w Stanach Zjednoczonych).</p> <p>Ocena w skali Jadad: 2/5.</p> <p>Ocena w skali GRADE: średnia.</p> <p>Sponsor: Clinical and Translational Science Award (CTSA), National Center for Research Resources (NCRR), National Center for Advancing Translational Sciences (NCATS), Vilas Foundation.</p>	<p>Dorośli uczestnicy uzależnieni od opioidów, przebywający w więzieniu.</p> <p>Liczebność grup: <i>Zrandomizowani</i> N=15</p> <p>Grupa I: produkt łączony buprenorfina/nalokson lub metadon, leczenie w ośrodku podstawowej opieki zdrowotnej N=6, Grupa II: produkt łączony buprenorfina/nalokson lub metadon, leczenie w ośrodku specjalistycznym N=9.</p> <p>Schemat podania: Brak danych na temat dawkowania leków.</p>	<p>Okres leczenia: 12 miesięcy. Okres obserwacji: 13,5 miesiąca.</p>
	<p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> • N=3 (20,0%) uczestników utracono w trakcie badania z powodu wcześniejszego zwolnienia z więzienia: N=1 (16,7%) w grupie I i N=2 (22,2%) w grupie II. 	<p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowanie narkotyków/leków oceniane na podstawie informacji pochodzących od uczestników i skal ASI-Lite, • występowanie zachowań zwiększających ryzyko zakażenia wirusem HIV oceniane w skróconej wersji skali RAB, • wykorzystanie zasobów służby zdrowia, • profil bezpieczeństwa.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • uzależnienie od opioidów według kryteriów Mini International Neuropsychiatric Interview, • pozytywny wynik testu toksykologicznego moczu na obecność opioidów, • negatywny wynik testu ciążyowego, • stosowanie antykoncepcji w trakcie trwania badania, • zgoda na udział w badaniu. 		<ul style="list-style-type: none"> • uzależnienie od alkoholu lub leków sedacyjnych, • ciąża lub laktacja, • współistniejące zaburzenia psychiczne lub choroba, • leczenie z zastosowaniem leków przeciwwskazanych w skojarzeniu z produktem łączonym buprenorfina/nalokson lub metadonem.
Komentarz i ograniczenia badania		
Badanie RCT (brak opisu metody randomizacji), brak zamaskowania badania; grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji); N=3 uczestników utracono z badania, N=1 z grupy I i N=2 z grupy II; wyniki padano wspólnie dla uczestników leczonych produktem łączonym buprenorfina/nalokson lub metadonem.		

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 338. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [95]-[96].

Analizowany parametr	Buprenorfina/nalokson lub metadon	
	Grupa I Ośrodek podstawowej opieki zdrowotnej N=6	Grupa II Ośrodek specjalistyczny N=9
Płeć – mężczyźni, n* (%)	8 (53,3)	
Rasa – biała, n* (%)	12 (80,0)	
Wiek (lata), średnia	27,5	
Czas trwania edukacji (lata), średnia	12,1	

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 339. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w porównaniu do buprenorfiny i placebo w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [97]-[98].

[97] Rosenthal et al. 2013, [98] NCT01114308			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
<p>RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i> względem placebo i <i>non-inferiority</i> buprenorfiny względem produktu łączonego buprenorfina/nalokson, podtyp IIA.</p> <p>Ośrodki: Wieloośrodkowe (20 ośrodków w Stanach Zjednoczonych).</p> <p>Ocena w skali Jadad: 4/5.</p> <p>Ocena w skali GRADE: wysoka.</p> <p>Sponsor: NIDA.</p>	<p>Dorośli uczestnicy uzależnieni od opioidów.</p> <p>Liczebność grup: <i>Zrandomizowani N=287</i> Grupa badana: produkt łączony buprenorfina/nalokson, N=119, Grupa kontrolna I: buprenorfina, N=114, Grupa kontrolna II: placebo, N=54.</p> <p>Schemat podania: Buprenorfina w produkcie łączonym buprenorfina/nalokson w dawce 12-16 mg/dobę uzyskanej w ciągu 3 dni fazy indukcji. Buprenorfina w postaci implantu w dawce 80 mg/implant. Placebo w postaci implantu.</p> <p>Była możliwość zwiększenia dawki i w razie konieczności uczestnicy otrzymywali buprenorfina w produkcie łączonym buprenorfina/nalokson w dawce zwiększanej o 2-4 mg/dobę, do dawki maksymalnej 16 mg/dobę. Uczestnicy mogli otrzymać 1 dodatkowy implant buprenorfiny lub placebo.</p>	<p>Okres leczenia: 24 tygodnie. Okres obserwacji: 24 tygodnie.</p> <p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów w okresie od 1. do 24. tygodnia trwania badania, • stosowanie opioidów zgłaszane przez uczestników, • odsetek negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów w okresach 1.-16. tydzień i 17.-24. tydzień trwania badania, • proporcja uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu, • ocena nasilenia objawów odstawienia raportowana przez uczestników w skali SOWS i przez badaczy w skali COWS, • ocena nasilenia głodu narkotykowego raportowana przez uczestników w skali VAS, • ocena poprawy raportowana przez badaczy w skali CGI-I, • ocena nasilenia uzależnienia od opioidów raportowana przez badaczy w skali CGI-S, • profil bezpieczeństwa. 	
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji		
	<ul style="list-style-type: none"> • N=124 (43,2%)* uczestników utracono w trakcie badania, N=43 (36,1%)* w grupie I, N=41 (36,0%)* w grupie II, N=40 (74,1%)* w grupie III. 		
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> • uzależnienie od opioidów według kryteriów DSM-IV-TR, • wiek 18-65 lat, • kobiety nie będące w ciąży, • zgoda na udział w badaniu. 		<ul style="list-style-type: none"> • chorzy na AIDS, • klinicznie istotnie niska liczba płytek krwi, • uzależnienie od innych substancji niż opioidy lub nikotyna, • stosowanie metadonu lub buprenorfiny w ciągu ostatnich 30 dni, • zdiagnozowany przewlekły ból wymagający stosowania opioidowych leków przeciwbólowych, • stosowanie benzodiazepin nie przepisanych na receptę, • poziom AST lub ALT ≥ 3-krotnie przekraczający górną granicę normy, poziom bilirubiny $\geq 1,5$-krotnie przekraczający górną granicę normy i/lub poziom kreatyniny $\geq 1,5$-krotnie przekraczający górną granicę normy, • uczestnicy, którzy na zakończenie fazy indukcji zgłaszali istotne nasilenie objawów odstawienia opioidów >12 punktów w skali COWS lub istotne nasilenie głodu narkotykowego >20 mm na 100 mm skali VAS. 	
Komentarz i ograniczenia badania			
<p>Badanie RCT (brak opisu metody randomizacji), podwójnie zamaskowane dla porównania buprenorfiny z placebo i otwarte dla porównania z produktem łączonym buprenorfina/nalokson; grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji); N=124 uczestników utracono w trakcie badania, N=43 w grupie I, N=41 w grupie II, N=40 w grupie III.</p>			

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 340. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w porównaniu do buprenorfiny i placebo w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [97]-[98].

Analizowany parametr		Grupa badana Buprenorfina/nalokson N=119	Grupa kontrolna I Buprenorfina N=114	Grupa kontrolna II Placebo N=54
Wiek (lata), średnia (SD)		35,3 (10,9)	36,4 (11,0)	35,2 (10,3)
Płeć – mężczyźni, n (%)		72 (60,5)	72 (63,2)	31 (57,4)
Rasa, n (%)	Biała	97 (81,5)	95 (83,3)	45 (83,3)
	Czarna	16 (13,4)	14 (12,3)	7 (13,0)
	Inna	6 (5,0)	5 (4,4)	2 (3,8)
Pochodzenie latynoskie, n (%)		17 (14,3)	24 (21,1)	11 (20,4)
Uzależnienie od opioidów, n (%)	Heroina	75 (63,0)	76 (66,7)	28 (51,9)
	Leki przepisywane przeciwbólowo	43 (36,1)	38 (33,3)	26 (48,1)
	Inne	1 (0,8)	0 (0)	0 (0)
Uzależnienie od opioidów zdiagnozowane >5 lat wcześniej, n (%)		37 (31,1)	29 (25,4)	12 (22,2)
Wcześniejsze leczenie uzależnienia od opioidów, n (%)		68 (57,1)	63 (55,3)	31 (57,4)

Tabela 341. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w formie tabletek podjęzykowych lub filmu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [107].

[99] Lintzeris et al. 2013		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, w układzie równoległym, nie podano jakiego typu (<i>superiority</i> czy <i>non-inferiority</i>), podtyp IIA.</p> <p>Ośrodki: Wieloośrodkowe (4 programy w Australii).</p> <p>Ocena w skali Jadad: 5/5.</p> <p>Ocena w skali GRADE: wysoka.</p> <p>Sponsor: ośrodki miejscowej służby zdrowia.</p>	<p>Dorośli uczestnicy uzależnieni od opioidów.</p> <p>Liczebność grup: <i>Zrandomizowani N=92</i> Grupa I: produkt łączony buprenorfina/nalokson (tabletki podjęzykowe), N=48, Grupa II: produkt łączony buprenorfina/nalokson (film), N=44.</p> <p>Schemat podania: Buprenorfina w produkcie łączonym buprenorfina/nalokson w dawce 4-32 mg/dobę, średnia dawka 17 mg/dobę (SD: 7,3 mg/dobę).</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 31 dni. <u>Okres obserwacji:</u> 31 dni.</p>
		<p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> • N=7 (7,6%)* uczestników utracono w trakcie badania, N=4 (8,3%)* w grupie I, N=3 (6,8%)* w grupie II.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • uzależnienie od opioidów według kryteriów DSM-IV-TR, • leczenie buprenorfiną przez ≥ 3 ostatnie miesiące w dawce 4-32 mg/dobę, • leczenie z zastosowaniem stabilnej dawki produktu łączonego buprenorfina/nalokson w ciągu ostatnich ≥ 30 dni (>2 dawek na tydzień), • wiek ≥ 18 lat, • kobiety nie będące w ciąży i nie karmiące, • brak uzależnienia od innych substancji psychoaktywnych (marihuany, amfetaminy, kokainy, benzodiazepin i/lub alkoholu), które wymaga detoksyfikacji, • brak ciężkiej współistniejącej choroby, • zgoda na udział w badaniu. 		<ul style="list-style-type: none"> • brak.
Komentarz i ograniczenia badania		
<p>Badanie RCT (randomizacja blokowa), podwójnie zamaskowane (każdy uczestnik otrzymywał tabletkę i film); grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych, charakterystykę podano wspólnie dla obu grup (patrz tabela z charakterystyką populacji); N=7 uczestników utracono w trakcie badania, N=4 w grupie I, N=3 w grupie II.</p>		

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 342. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w formie tabletek podjęzykowych lub filmu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [99].

Analizowany parametr	Buprenorfina/nalokson	
	Grupa I Tabletki podjęzykowe N=48	Grupa II Film N=44
Wiek (lata), średnia (SD)	39 (8)	
Czas trwania leczenia (tygodnie), średnia (SD)	48 (308)	
Dawka dobową buprenorfiny w produkcie łączonym buprenorfina/nalokson (mg), średnia (SD)	17 (7,3)	

Tabela 343. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opiatów [100].

[100] McKeganey et al. 2012		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Obserwacyjne, kohortowe, prospektywne, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, podtyp IIIA. Ośrodki: 2 ośrodki w Szkocji. Ocena w skali MOS: wiarygodne. Ocena w skali GRADE: niska. Sponsor: Reckitt Benckiser.	Dorosłe osoby uzależnione od opiatów. Liczebność grup: Zarejestrowani (populacja ITT) N=109 Grupa badana: produkt łączony buprenorfina/nalokson, N=53, Grupa kontrolna: metadon, N=56. Schemat podania: Grupa badana: produkt łączony buprenorfina/nalokson średnia dawka 12,98 mg/dobę (SD: 6,96 mg/dobę; wysokość dawki buprenorfiny), Grupa kontrolna: metadon średnia dawka 76,29 mg/dobę (SD: 33,43 mg/dobę).	Okres leczenia: 14 miesięcy. Okres obserwacji: 14 miesięcy.
	Oceniane punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • stosowanie narkotyków, • motywacja do leczenia oceniana w oparciu o kwestionariusz TCU/SRF, • zdrowie psychiczne i fizyczne w ocenie uczestnika badania w oparciu o kwestionariusz SF-36.
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji • brak danych	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> • diagnoza uzależnienia od opiatów postawiona w ciągu ostatnich 12 miesięcy, • leczenie podtrzymujące przez 6 miesięcy połączeniem buprenorfiny z naloksonem lub terapią metadonem, • zgoda na udział w badaniu. 	<ul style="list-style-type: none"> • brak danych 	
Komentarz i ograniczenia badania		
Badanie obserwacyjne, kohortowe - spośród uczestników badania leczonych w ramach terapii substytucyjnej losowo wybrano 109 osób; grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji) z wyjątkiem: liczby uczestników badania niestosujących heroiny, uczestników badania uznających uzależnienie za problem oraz uczestników badania zdecydowanych na leczenie; brak danych dotyczących liczby uczestników badania, którzy nie ukończyli badania i przyczyn.		

TCU/SRF (ang. Texas Christian University Self-Rating Form).

Tabela 344. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opiatów [100].

Analizowany parametr	Grupa badana Buprenorfina/nalokson N=53	Grupa kontrolna Metadon N=56
Płeć, n (%)	Kobiety	17 (30,4)
	Mężczyźni	39 (69,6)
Miejsce zamieszkania, n (%)	Glasgow	27 (48,21)
	Fife	29 (51,79)
Uczestnicy badania niestosujący heroiny, n (%)	Tak	40 (71,4)
	Nie	16 (28,6)
Uczestnicy 8-miesięcznego badania, n (%)	Ukończyli badanie	38 (67,9)
	Nie ukończyli badania	18 (32,1)
Wiek (lata), średnia±SD	36,61±7,83	34,47±6,94
Liczba dni stosowania heroiny w ciągu ostatnich 90 dni, średnia±SD	11,48±24,97	21,25±32,96
Wiek, w jakim pierwszy raz zastosowano heroinę, średnia±SD	24,88±7,11	23,23±6,57
Wiek, w jakim pierwszy raz stosowanie heroiny okazało się problemem, średnia±SD	28,03±7,95	25,02±6,66

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Motywacja skłaniająca uczestników badania do leczenia, średnia±SD	Uznanie uzależnienia za problem	3,25±0,94	3,61±0,92
	Pragnienie uzyskania pomocy	3,54±0,50	3,60±0,55
	Podjęcie decyzji o leczeniu	2,96±0,35	3,13±0,46
Ocena stanu psychicznego i fizycznego w oparciu o kwestionariusz SF-36, średnia±SD	PCS	43,22±12,96	42,5±13,29
	MCS	41,27±13,94	40,90±14,54

PCS (ang. Physical Component Summary) - kwestionariusz oceny stanu fizycznego, MCS (ang. Mental Component Summary) - kwestionariusz oceny stanu psychicznego.

Tabela 345. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [101].

[101] Lee et al. 2012			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
<p>Obserwacyjne, kohortowe, prospektywne, jednośrodkowe, podtyp IIIA.</p> <p>Ośrodki: 1 ośrodek w Stanach Zjednoczonych.</p> <p>Ocena w skali NOS: wiarygodne.</p> <p>Ocena w skali GRADE: niska.</p> <p>Sponsor: Reckitt-Benckiser Pharmaceuticals Inc., Richmond, VA, NYC Department of Health and Mental Hygiene oraz NYC Health and Hospitals Corporation.</p>	<p>Dorośle osoby uzależnione od opioidów, wypuszczone na wolność po odbyciu kary więzienia oraz osoby niekarane.</p> <p>Liczebność grup: Zarejestrowani: N=142</p> <p>Grupa badana: produkt łączony buprenorfina/nalokson, N=32 (uczestnicy, którzy opuścili zakład karny),</p> <p>Grupa kontrolna: produkt łączony buprenorfina/nalokson, N=110 (uczestnicy wyodrębnieni na podstawie rejestrów z ośrodków odwykowych, klinicznych lub innych źródeł, niepoddawani ostatnio terapii buprenorfiną).</p> <p>Schemat podania: Tabletki podjęzykowe zawierające połączenie buprenorfiny z naloksonem. Brak danych dotyczących dawkowania leku.</p>	<p>Okres leczenia: 48 tygodni. Okres obserwacji: 48 tygodni.</p> <p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek uczestników kontynuujących leczenie (retencja) w warunkach ambulatoryjnych w okresie 48 tygodni od jego rozpoczęcia (ang. <i>retention rate</i>), • częstość przyjmowania opioidów (innych niż przepisane w trakcie terapii) na podstawie analiz toksykologicznych moczu lub zgłaszanych przez samych uczestników. 	
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji		
	<ul style="list-style-type: none"> • 2 osoby nie uwzględniono w analizach z powodu braku pełnych danych (1,4%)* 		
	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> • osoby dorosłe uzależnione od opioidów, które wyraziły zgodę na leczenie substytucyjne za pomocą buprenorfiny w ośrodku podstawowej opieki zdrowotnej. 	<ul style="list-style-type: none"> • brak danych 		
Komentarz i ograniczenia badania			
<p>Obserwacyjne badanie kohortowe, prospektywne, przeprowadzone w okresie od sierpnia 2006 roku do stycznia 2008 roku; grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji), z wyjątkiem: płci, rasy latynoskiej i białej (nie-latynoskiej), ubezpieczenia zdrowotnego Medicaid oraz braku ubezpieczenia zdrowotnego, stanu zatrudnienia, stosowania heroiny, opioidów, kokainy, benzodiazepin; dwie osoby utracono z badania, z powodu braku kompletnych danych.</p>			

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 346. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [101].

Analizowany parametr		Grupa badana Karani uczestnicy N=32	Grupa kontrolna Niekarani uczestnicy N=110
Wiek (lata), średnia (zakres)		41 (21–52)	42 (25–67)
Płeć, n (%)	Mężczyźni*	31 (97)	86 (78)
Rasa, n (%)	Afro-amerykańska*	6 (19)	14 (13)
	Latynoska ^	21 (66)	37 (34)
	Biała (nie latynoska)	5 (15)	58 (53)
Zatrudnieni, n (%) ^		3 (8)	28 (25)
Bezdomni, n (%)		3 (10)	7 (6)
Palenie tytoniu, n (%)		27 (90)	85 (80)
Ubezpieczenie zdrowotne, n (%)	Medicaid (opłacane przez państwo) ^	12 (38)	72 (65)
	Prywatne	5 (15)	25 (23)
	Brak*	15 (47)	13 (12)
Substancje uzależniające stosowane w czasie ostatnich 7 dni lub w zakładzie penitencjarnym, n (%)	Heroina*	32 (100)	72 (65)
	Dożylnie stosowane narkotyki/ leki	14 (45)	30 (27)
	Nieprzepisane na receptę opioidy^	2 (7)	35 (32)
	Kokaina*	17 (52)	23 (21)
	Alkohol w dużych ilościach (≥5 drinków)	9 (29)	21 (19)
	Nieprzepisane na receptę benzodiazepiny^	0 (0)	28 (25)

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Stosowane metody leczenia uzależnienia od opioidów, n (%)	Metadon – aktualny program	0 (0)	9 (8)
	Metadon – kiedykolwiek	24 (75)	67 (61)
	Buprenorfina – kiedykolwiek	11 (34)	60 (55)

* istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większy odsetek uczestników karanych. ^ istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większy odsetek uczestników niekaranych.

Tabela 347. Charakterystyka prospektywnego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [102].

[102] Bazazi et al. 2011			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
<p>Badanie prospektywne, obserwacyjne, z grupą kontrolną, jednośrodkowe, podtyp IIIA.</p> <p>Ośrodki: Jednośrodkowe (1 ośrodek w Stanach Zjednoczonych).</p> <p>Ocena w skali NOS: wiarygodne.</p> <p>Ocena w skali GRADE: niska.</p> <p>Sponsor: National Institutes of Health, Centre for AIDS Research (NIH/CFAR), Center for Drug Abuse and AIDS Research (CDAAR), NIDA.</p>	<p>Dorośli uczestnicy uzależnieni od opioidów.</p> <p>Liczebność grup: Włączeni do badania N=100</p> <p>Grupa I: produkt łączony buprenorfina/nalokson, nie przyjmowanie opioidów dożylnie, N=49.</p> <p>Grupa II: produkt łączony buprenorfina/nalokson, przyjmowanie opioidów dożylnie, N=51.</p> <p>Schemat podania: Produkt łączony buprenorfina/nalokson (brak danych dotyczących dawkowania).</p>	<p>Okres leczenia: około 30 dni.</p> <p>Okres obserwacji: około 30 dni.</p>	
	<p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • sposób stosowania, nabywanie i motywacja dotycząca stosowania nielegalnie zdobytego produktu łączonego buprenorfiny/nalokson wśród osób uzależnionych od opioidów przyjmujących narkotyki/leki dożylnie lub inną drogą. 	<p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> • nie utracono żadnego uczestnika w trakcie badania. 	
	<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • dorosłe osoby uzależnione od opioidów, które zgłaszały stosowanie opioidów w ciągu ostatnich 30 dni, • zgoda na udział w badaniu. 	<p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak. 	
<p>Komentarz i ograniczenia badania</p> <p>Badanie prospektywne, z grupą kontrolną; grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji); nie utracono żadnego uczestnika z badania.</p>			

Tabela 348. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w prospektywnym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [102].

Analizowany parametr	Buprenorfina/nalokson	
	Grupa I Dożylne przyjmowanie leku N=51	Grupa II Nie przyjmowanie dożylnie leku N=49
Płeć, n (%)	Mężczyźni	34 (67)
	Kobiety	16 (31)
	Transgenderyzm	1 (2)
Pochodzenie latynoskie, n (%)	22 (43)	18 (37)
Rasa, n (%)	Biała	41 (80)
	Inna	9 (18)
	Brak danych	1 (2)
Wiek (lata), średnia (zakres)	37,6 (22; 61)	44,6 (18; 70)
Bezdomni, n (%)	29 (57)	23 (47)
Ubezpieczenie zdrowotne, n (%)	Ogółem	18 (35)
	Medicare	2 (4)
	Medicaid	14 (28)
	Prywatne	1 (2)
Zatrudnieni, n (%)	4 (8)	3 (6)
Wykształcenie, n (%)	Podstawowe	28 (55)
	Średnie	14 (28)
	Wyższe niepełne	6 (12)
	Wyższe	3 (6)
Częstość stosowania opioidów, n (%)	Wysoka (≥5 dni/tydzień)	32 (63)
	Niska (<5 dni/tydzień)	19 (37)
Stosowanie kokainy w proszku lub kraku w ciągu ostatnich 30 dni, n (%)	23 (45)	14 (29)
Stosowanie benzodiazepin w ciągu ostatnich 30 dni, n (%)	13 (26)	20 (41)

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Dzielenie się strzykawką w ciągu ostatnich 30 dni, n (%)	27 (53)	0 (0)
Przedawkowanie w ciągu ostatnich 12 miesięcy, n (%)	16 (31)	8 (16)
Brak odpowiedzi	0 (0)	2 (4)

Tabela 349. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów – II linia leczenia [103].

[103] Curcio et al. 2010		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Obserwacyjne, z grupą kontrolną, prospektywne, wieloośrodkowe, podtyp IIIA. Ośrodki: 10 ośrodków we Włoszech. Ocena w skali NOS: wiarygodne. Ocena w skali GRADE: niska. Sponsor: Reckitt Benckiser Healthcare SpA, Milan, Italy.	Dorosłe osoby uzależnione od opioidów, uczestnicy stosujący wcześniej buprenorfinę rozpoczęli terapię połączeniem buprenorfiny z naloksonem, a pozostali uczestnicy kontynuowali wcześniejszą terapię metadonem. Liczebność grup: Zarejestrowani N=3 812 Grupa badana: produkt łączony buprenorfina/nalokson, N=707, Grupa kontrolna: metadon, N=3 105. Schemat podania: Połączenie buprenorfiny z naloksonem, dobowe dawki buprenorfiny w preparacie wynosiły [średnia ± SD]: przy krótkotrwałej terapii (<3 miesięcy): 10,2 mg ± 3,5 mg; przy średnio-długiej terapii (>3 i <6 miesięcy): 11,5 mg ± 3,6 mg; przy długotrwałej terapii (>6 miesięcy): 14,8 mg ± 7,3 mg.	Okres leczenia: leczenie krótkoterminowe (<3 miesiące), średnio długie (3-6 miesięcy) lub leczenie długoterminowe (>6 miesięcy). Okres obserwacji: 12 miesięcy.
	Oceniane punkty końcowe <ul style="list-style-type: none"> • odsetek uczestników kontynuujących leczenie w czasie 12 miesięcy od rozpoczęcia terapii, • zmiany w życiu społecznym, zawodowym (ukończenie szkoły, podjęcie pracy, zawarcie małżeństwa) oraz ocena parametrów toksykologicznych w trakcie terapii. 	
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
• brak danych		• brak danych
Komentarz i ograniczenia badania		
Długoterminowe badanie obserwacyjne z grupą kontrolną, prospektywne; charakterystyka populacji wspólna dla obu porównywanych grup; w sumie N=297 uczestników utracono z badania: 10,6% (N=75) uczestników w grupie badanej i 7,5% (N=222) osób w grupie kontrolnej.		

Tabela 350. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów – II linia leczenia [103].

Analizowany parametr	Grupa badana + grupa kontrolna Buprenorfina/nalokson + metadon N=3 812
Wiek (lata), średnia ± SD	39,3 ± 6,9
Płeć: mężczyźni, n (%)	3 422 (89,8)
Leczenie substytucyjne, n (%)	Metadon
	Buprenorfina
	3 105 (81,5)
	707 (18,5)
Czas trwania uzależnienia od narkotyków/ leków przed rozpoczęciem leczenia (lata), średnia ± SD	8,4 ± 6,2
Wiek, w jakim uczestnika został przyjęty do ośrodka (lata), średnia ± SD	27,6 ± 6,4
Brak pracy, n (%)	1 372* (36)
Praca w niepełnym wymiarze godzin, n (%)	152* (4)
Studiowanie, n (%)	267* (7)
Praca na pełny etat, n (%)	2 020* (53)

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 351. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [104].

[104] Caldiero et al. 2006		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Obserwacyjne, z grupą kontrolną, retrospektywne, jednoośrodkowe, kliniczno-kontrolne, podtyp IIID. Ośrodki:	Dorosłe osoby uzależnione od opioidów, które zakończyły stacjonarne leczenie detoksykacyjne w okresie od kwietnia do września 2003 roku. Liczebność grup:	Okres leczenia: 12 tygodni. Okres obserwacji: >12 tygodni.
		Oceniane punkty końcowe

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



<p>1 ośrodek w Stanach Zjednoczonych. Ocena w skali NOS: wiarygodne. Ocena w skali GRADE: niska. Sponsor: Cryle Foundation Summer Research Grant, CWRU School of Medicine and Veterans Health Administration Special Fellowships in Substance Abuse.</p>	<p><i>Zarejestrowani N=60</i> Grupa badana: detoksykacja » produkt łączony buprenorfina/nalokson, N=30, Grupa kontrolna: detoksykacja » terapia lekami nieopiodowymi, N=30</p> <p>Schemat podania: Preparat łączony buprenorfina/nalokson, dawkowanie uzależnione było od nasilenia objawów odstawienia, maksymalna dawka buprenorfiny w produkcie łączonym w 1. dniu nie mogła przekraczać 8 mg, w 2. dniu – 16 mg, a w 3. dniu – 24 mg.</p>	<p>• odsetek uczestników, którzy kontynuowali leczenie po 12 tygodniach od rozpoczęcia terapii.</p>
	<p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p> <p>• 12 uczestników (20,0%)*</p>	
<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • uzależnienie od opioidów, • wiek od 22 do 54 lat, • zakończenie stacjonarnego leczenia detoksykacyjnego, • zgoda na udział w badaniu. 		<p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak danych
<p>Komentarz i ograniczenia badania</p> <p>Badanie obserwacyjne, z grupą kontrolną, retrospektywne, kliniczno-kontrolne, przeprowadzone w oparciu o rejestr medyczny w 1 ośrodku klinicznym w Ohio, z odpowiednio dopasowaną grupą kontrolną; grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji), z wyjątkiem odsetka uczestników zatrudnionych; 12 uczestników utracono z badania.</p>		

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 352. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [112].

Analizowany parametr		Grupa badana Buprenorfina/nalokson (leczenie podtrzymujące) N=30	Grupa kontrolna Leki nieopiodowe (detoksykacja) N=30
Płeć, n (%)	Mężczyźni	23 (77)	23 (77)
Rasa, n (%)	Biała	22 (73)	17 (57)
Wiek (lata), średnia ± SD		41,2 ± 8,8	41,4 ± 9,0
Wykształcenie (lata), średnia ± SD		13,3 ± 3,5	12,1 ± 3,4
Czas stosowania opioidów (lata), średnia ± SD		14,9 ± 11,1	15,7 ± 11,6
Stosowanie heroiny (torebka/dobę), średnia ± SD		9,1 ± 7,7	11,0 ± 7,4
Zatrudnienie, n (%) ^		15 (50)	5 (17)
Wcześniejse stosowanie metadonu, n (%)		7 (23)	4 (13)
Pozostawanie w abstinencji przez okres >1 roku, n (%)		13 (43)	16 (53)
Współistniejące zaburzenia psychiatryczne, n (%)		12 (40)	10 (33)
Aktualne problemy w prawem, n (%)		19 (63)	17 (57)
Wcześniejsza detoksyfikacja, średnia ± SD		2,3 ± 2,1	2,3 ± 2,6
Wcześniejse leczenie uzależnienia, średnia ± SD		3,4 ± 2,5	2,7 ± 2,9
Stan cywilny, n (%)	Panna/kawaler	9 (30)	13 (43)
	Pierwsze małżeństwo	6 (20)	4 (13)
	Powtórne małżeństwo	7 (23)	4 (13)
	Separacja	1 (3)	4 (13)
	Rozwód	6 (20)	4 (13)
Stosowane substancje, n (%)	Owdowienie	1 (3)	1 (3)
	Heroina	28 (93)	28 (93)
	Preparaty przepisane przez lekarza	10 (33)	8 (27)
Zaburzenia związane ze stosowaniem substancji uzależniających, n (%)	Ogółem	8 (27)	6 (20)
	Nadużywanie kokainy/uzależnienie	9 (30)	10 (33)
	Nadużywanie kanabinoidów/uzależnienie	8 (27)	8 (27)
	Nadużywanie alkoholu/uzależnienie	7 (23)	11 (37)
	Nadużywanie wielu substancji	2 (6)	10 (33)
Inne substancje		16 (53)	22 (73)

^ istotna statystycznie różnica (p<0,001) między porównywanymi grupami.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 353. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania produktu łączonego buprenorfina/nalokson (Suboxone®) w porównaniu do buprenorfiny i metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [105].

[105] Degenhardt et al. 2009		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Badanie obserwacyjne, z grupą kontrolną, retrospektywne, jednośrodkowe, podtyp IIIC. Ośrodki: 1 ośrodek w Australii. Ocena w skali NOS: wiarygodne. Ocena w skali GRADE: niska. Sponsor: Reckitt Benckiser	Osoby uzależnione od opioidów i poddane terapii substytucyjnej (grupa I) oraz osoby uzależnione od opioidów, niepoddane terapii substytucyjnej i przyjmujące dożylnie (grupa II): produkt łączony buprenorfina/nalokson, buprenorfinę lub metadon. Dane pochodzą z lat 2003 – 2007. Liczebność: Grupa I: N=399 produkt łączony buprenorfina/nalokson N=116, buprenorfina N=126, metadon N=157, Grupa II: N=513. Schemat podania: Produkt łączony buprenorfina/nalokson, buprenorfina, metadon (brak danych dotyczących dawkowania leków). <u>Interwencje dodatkowe:</u> brak danych.	Okres leczenia: brak danych. Okres obserwacji: 2003-2007 (mediana: 60 tygodni; zakres: 1 – 1 039 tygodni). Oceniane punkty końcowe <ul style="list-style-type: none"> • częstość wstrzyknięć dożylnych poszczególnych leków, • czynniki predykcyjne wskazujące na ryzyko dożylnego stosowania leków.
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	
	Nie dotyczy	
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • dożylnie przyjmowanie substancji uzależniających, • aktualnie prowadzona terapia substytucyjna, • zgoda na udział w badaniu. 		<ul style="list-style-type: none"> • brak danych.
Komentarz i ograniczenia badania		
Post-marketingowe badanie obserwacyjne, w którym nie przedstawiono danych dotyczących utraty pacjentów oraz szczegółowych kryteriów włączenia i wykluczenia z badania.		

Brak danych dotyczących charakterystyki pacjentów poza tymi uwzględnionymi w tabeli powyżej.

Tabela 354. Charakterystyka badania obserwacyjnego dotyczącego zastosowania produktu łączonego buprenorfina/nalokson (Suboxone®) w porównaniu do buprenorfiny i metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [114].

[106] Larance et al. 2011		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Badanie post-marketingowe, obserwacyjne, jednośrodkowe, retrospektywne, z grupą kontrolną, podtyp IIIC. Ośrodki: 1 ośrodek w Australii. Ocena w skali NOS: wiarygodne. Ocena w skali GRADE: niska. Sponsor: brak danych.	Osoby uzależnione od opioidów, poddane terapii substytucyjnej. Liczebność: Do badania włączono: <ul style="list-style-type: none"> • osoby przyjmujące dożylnie substancje odurzające w sposób regularny w okresie od 2004 do 2009 roku: N=881-943, • osoby poddane terapii substytucyjnej w roku 2008: N=440: produkt łączony buprenorfina/nalokson: N=138, buprenorfina: N=149, metadon: N=153, • lekarzy upoważnionych do przepisywania leków włączonych do terapii substytucyjnej w roku 2007: N=291. Schemat podania: Produkt łączony buprenorfina/nalokson, buprenorfina, metadon (brak danych dotyczących dawkowania leków). <u>Interwencje dodatkowe:</u> brak danych.	Okres leczenia: brak danych. Okres obserwacji: 2003-2009. Oceniane punkty końcowe <ul style="list-style-type: none"> • częstość rozpowszechnienia wstrzyknięć dożylnych poszczególnych leków, • częstość występowania pominięcia/ utraty dawki poszczególnych leków, • przyczyny pominięcia dawki poszczególnych leków, • częstość stosowania poszczególnych leków w sposób niezgodny z zaleceniami, • cena poszczególnych leków na czarnym rynku.
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	
	Nie dotyczy	
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • dożylnie przyjmowanie środków odurzających w sposób regularny, • aktualna terapia substytucyjna, trwająca co najmniej 1 miesiąc, • zgoda na udział w badaniu. 		<ul style="list-style-type: none"> • brak danych.
Komentarz i ograniczenia badania		
Post-marketingowe badanie obserwacyjne, grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji), w badaniu nie przedstawiono danych dotyczących utraty uczestników z badania oraz szczegółowych kryteriów włączenia i wykluczenia z badania.		

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 355. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu obserwacyjnym dotyczącym zastosowania produktu łączonego buprenorfina/nalokson (Suboxone®) w porównaniu do buprenorfiny i metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [114].

Analizowane parametry		Grupa badana buprenorfina/nalokson N=138	Grupa kontrolna I buprenorfina N=149	Grupa kontrolna II metadon N=153
Wiek, lata, średnia (SD)		35 (9)	36 (9)	39 (8)
Płeć, % (95% CI)	Mężczyźni	60 (52; 68)	64 (56; 71)	68 (61; 75)
Bezrobotni/na zasiłku, % (95% CI)		72 (65; 79)	82 (76; 88)	89 (84; 94)
Miejsce zamieszkania % (95% CI)	Własne mieszkanie	89 (84; 94)	91 (86; 96)	84 (78; 90)
	Pensjonat/hostel	7 (3; 11)	8 (4; 12)	7 (3; 11)
	Inne	4 (1; 7)	1 (0; 3)	9 (5; 14)
czas trwania edukacji (lata), średnia (SD)		10 (2)	10 (2)	10 (2)
Liczba dni przyjmowania heroiny w trakcie ostatnich 6 miesięcy, mediana (zakres)		2 (0–180)	1 (0–158)	2 (0–180)
Liczba dni trwania terazniejszego okresu terapii, mediana (zakres)		40 (4–260)	68 (4–624)	150 (5–1 144)

Tabela 356. Charakterystyka badania obserwacyjnego dotyczącego zastosowania produktu łączonego buprenorfina/nalokson (Suboxone®) w porównaniu do buprenorfiny i metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [115].

[115] Proctor et al. 2014		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Retrospektywne badanie obserwacyjne, z grupą kontrolną, wielośrodkowe, podtyp IIIC. Ośrodki: lokacja – USA (dane na temat pacjentów w bazach elektronicznych). Ocena w skali NOS: wiarygodne. Ocena w skali GRADE: niska. Sponsor: brak danych.	Osoby uzależnione od opioidów, poddane terapii substytucyjnej w okresie od czerwca 2012 roku do czerwca 2013 roku. Liczebność: Metadon n=2738 Subutex (buprenorfina) n=393 Suboxone (buprenorfina/nalokson) n=102. Schemat podania: Pacjenci byli poddani terapii substytucyjnej z udziałem produktu łączonego buprenorfina/nalokson (Suboxone®) lub buprenorfiny lub metadonu, wg schematu dawkowania zalecanego przez lekarza prowadzącego terapię. Interwencje dodatkowe: brak danych.	Okres leczenia: około 1 roku. Okres obserwacji: około 1 roku. Oceniane punkty końcowe
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	<ul style="list-style-type: none"> kontynuacja leczenia (retencja), testy toksykologiczne moczu.
	Brak danych.	
	Kryteria włączenia	
Kryteria wykluczenia		
• brak danych.	• brak danych.	
Komentarz i ograniczenia badania		
Retrospektywne badanie obserwacyjne, naturalistyczne, duże różnice w liczebnościach grup pacjentów.		

Tabela 357. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu obserwacyjnym dotyczącym zastosowania produktu łączonego buprenorfina/nalokson (Suboxone®) w porównaniu do buprenorfiny i metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [115].

Analizowane parametry		Metadon N=2 738	Subutex N=393	Suboxone N=102
Wiek, średnia (SD), (lata)		33,1 (9,48)	31,6 (9,33)	31,8 (8,47)
Przedziały wiekowe	18–24	19,8 (543)	19,6 (77)	26,5 (27)
	25–34	46,7 (1,279)	52,9 (208)	44,1 (45)
	35–44	21,0 (576)	18,1 (71)	18,6 (19)
	45+	12,4 (340)	9,4 (37)	10,8 (11)
Kobiety		55,9 (1,530)	57,8 (227)	50,0 (51)
Mężczyźni		44,1 (1,208)	42,2 (166)	50,0 (51)
Rasa/pochodzenie	Biała	91,4 (2,503)	91,1 (358)	95,1 (97)
	Latynoska	4,1 (112)	1,8 (7)	1,0 (1)
	Afroamerykanie	2,3 (62)	4,1 (16)	1,0 (1)
	Indianoamerykańska	0,8 (21)	0,8 (3)	0
	Azjoamerykanie	0,2 (6)	0,5 (2)	0

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



	Inna	1,2 (34)	1,8 (7)	2,9 (3)
Stan cywilny	Samotny	51,8 (1,418)	54,2 (213)	47,1 (48)
	W związku	29,6 (810)	28,5 (112)	39,2 (40)
	W separacji	8,1 (222)	6,9 (27)	4,9 (5)
	Rozwiedziony	9,2 (252)	9,7 (38)	8,8 (9)
	Wdowiec/wdowa	1,3 (36)	0,8 (3)	0
Status zatrudnienia	Niezatrudniony	44,7 (1,224)	47,1 (185)	34,4 (35)
	Zatrudniony	45,2 (1,237)	46,1 (181)	57,8 (59)
	Niezdolny do pracy	5,8 (158)	3,6 (14)	3,9 (4)
	Student	2,9 (79)	1,3 (5)	2,9 (3)
	Inny	1,4 (40)	2,0 (8)	1,0 (1)
Sposób wynagrodzenia	Samo-wynagrodzenie	82,6 (2,261)	84,0 (330)	69,6 (71)
	Rząd	6,2 (171)	8,4 (33)	22,6 (23)
	Prywatne ubezpieczenie	3,7 (100)	0	2,9 (3)
	Inny	7,5 (206)	7,6 (30)	4,9 (5)
Substancje wykryte w moczu	Alkohol	0,5 (15)	0,5 (2)	0
	Amfetaminy	11,8 (323)	9,7 (38)	6,9 (7)
	Barbiturany	1,8 (48)	2,3 (9)	0
	Benzodiazepiny	33,2 (909)	27,5 (108)	23,6 (24)
	Kanabinoidy	31,0 (850)	38,2 (150)	26,6 (27)
	Kokaina	10,7 (293)	12,0 (47)	3,9 (4)

Tabela 358. Charakterystyka badania obserwacyjnego dotyczącego zastosowania produktu łączonego buprenorfina/nalokson (Suboxone®) lub buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [116].

[107] Geitona et al. 2012		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Retrospektywne badanie obserwacyjne, z grupą kontrolną, wielośrodkowe, podtyp IIIC. Ośrodki: 24 ośrodki w Grecji. Ocena w skali NOS: wiarygodne. Ocena w skali GRADE: niska. Sponsor: Schering-Plough, Reckitt Benckiser Pharmaceuticals.	Osoby uzależnione od opioidów, poddane terapii substytucyjnej w 2008 roku. Liczebność: Włączeni do badania uczestnicy poddani zostali terapii substytucyjnej w 2008 roku, N=4 046: grupa badana: produkt łączony buprenorfina/nalokson lub buprenorfina n=1 908, grupa kontrolna: metadon n=2 138. Schemat podania: Średnie dobowe dawki wyniosły: połączenie buprenorfiny z naloksonem lub buprenorfiny 9,46 mg (SD: 1,18 mg), metadon 75,96 mg (SD: 9,50 mg). Interwencje dodatkowe: brak danych.	Okres leczenia: około 1 roku. Okres obserwacji: około 1 roku. Oceniane punkty końcowe
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	Brak danych.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> uzależnienie od opioidów, udział w terapii substytucyjnej. 		<ul style="list-style-type: none"> brak danych.
Komentarz i ograniczenia badania		
Retrospektywne badanie obserwacyjne, grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji) z wyjątkiem wieku.		

Tabela 359. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu obserwacyjnym dotyczącym zastosowania produktu łączonego buprenorfina/nalokson (Suboxone®) lub buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [116].

Analizowany parametr		Grupa badana Buprenorfina/nalokson lub buprenorfina N=1 908	Grupa kontrolna Metadon N=2 138
Wiek (lata), średnia (SD)**		35,09 (9,67)	38,98 (10,05)
Płeć, n* (%)	Mężczyźni	1 660 (87)	1 732 (81)
	Kobiety	248 (13)	406 (19)
Zaburzenia psychiczne, n* (%)		957 (50,15)	1 066 (49,85)

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



* wartości obliczone przez autorów analizy. ** istotna statystycznie różnica ($p < 0,05$) między porównywanymi grupami.

Tabela 360. Charakterystyka retrospektywnego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [108].

[108] Lavonas et al. 2013		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Badanie retrospektywne, przekrojowe, z grupą kontrolną, jednośrodkowe, podtyp IIIC. Ośrodki: Jednośrodkowe (1 ośrodek w Stanach Zjednoczonych). Ocena w skali NOS : wiarygodne. Ocena w skali GRADE : niska. Sponsor: Reckitt-Benckiser Pharmaceuticals.	Dzieci poniżej 6. roku życia, które przypadkowo spożyły produkt łączony buprenorfina/nalokson lub buprenorfinę. Liczebność grup: Włączeni do badania $N=2\ 380$ Grupa badana I: produkt łączony buprenorfina/nalokson (tabletki podjęzykowe), $N=2\ 107$, Grupa badana II: produkt łączony buprenorfina/nalokson (film), $N=118$, Grupa kontrolna: buprenorfina (tabletki), $N=154$. Schemat podania: Produkt łączony buprenorfina/nalokson w formie tabletek podjęzykowych lub filmu lub buprenorfiny.	Okres leczenia: około 2,5 roku (październik 2009 – marzec 2012). Okres obserwacji: około 2,5 roku (październik 2009 – marzec 2012).
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	Oceniane punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> nie utracono żadnego uczestnika w trakcie badania. 	<ul style="list-style-type: none"> przypadkowe spożycie produktu łączonego buprenorfina/nalokson lub buprenorfiny przez dzieci poniżej 6 lat, efekty spożycia produktu łączonego buprenorfina/nalokson lub buprenorfiny przez dzieci poniżej 6 lat.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> przypadkowe spożycie produktu łączonego buprenorfina/nalokson lub buprenorfiny przez dzieci w wieku od 28 dni do poniżej 6 lat w okresie od 1 października 2009 roku do 31 marca 2012 roku. 		<ul style="list-style-type: none"> brak.
Komentarz i ograniczenia badania		
Badanie retrospektywne, przekrojowe, z grupą kontrolną; nie utracono żadnego uczestnika z badania.		

Tabela 361. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w retrospektywnym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [108].

Analizowany parametr	Buprenorfina/nalokson		Grupa kontrolna Buprenorfina tabletki $N=154$	Buprenorfina ogółem $N=2380$	
	Grupa badana I Tabletki podjęzykowe $N=2107$	Grupa badana II Film $N=118$			
Płeć, n (%)	Chłopcy	1106 (52,5)	49 (41,5)	74 (48,1)	1229 (51,6)
	Dziewczęta	983 (46,7)	64 (54,2)	79 (51,3)	1127 (47,4)
	Brak danych	18 (0,9)	5 (4,2)	1 (0,6)	24 (1,0)
Grupa wiekowa, n (%)	28-364 dni	123 (5,8)	10 (8,5)	15 (9,7)	148 (6,2)
	1 rok - <2 lat	788 (37,4)	39 (33,1)	58 (37,7)	885 (37,2)
	2 lata - <3 lat	787 (37,4)	40 (33,9)	61 (39,6)	888 (37,3)
	3 lata - <4 lat	279 (13,2)	22 (18,6)	18 (11,7)	320 (13,4)
	4 lata - <5 lat	94 (4,5)	4 (3,4)	2 (1,3)	100 (4,2)
	5 lat - <6 lat	35 (1,7)	1 (0,8)	0 (0)	36 (1,5)
	Brak danych	1 (0,0)	2 (1,7)	0 (0)	3 (0,1)
Inne leki równocześnie spożyte, n (%)	0	2016 (95,7)	112 (94,9)	142 (92,2)	2271 (95,4)
	1	61 (2,9)	4 (3,4)	7 (4,5)	72 (3,0)
	2	16 (0,8)	2 (1,7)	5 (3,2)	23 (1,0)
	≥3	14 (0,7)	0 (0)	0 (0)	14 (0,6)
Miejsce ekspozycji na lek, n (%)	Miejsce zamieszkania	1942 (93,7)	107 (93,0)	146 (95,4)	2195 (93,8)
	Miejsce pobytu	90 (4,3)	7 (6,1)	6 (3,9)	103 (4,4)
	Brak danych	14 (0,7)	0 (0)	0 (0)	14 (0,6)
	Miejsce publiczne	12 (0,6)	0 (0)	1 (0,7)	13 (0,6)
	Ośrodek zdrowia	3 (0,1)	0 (0)	0 (0)	3 (0,1)
	Inne	11 (0,5)	1 (0,9)	0 (0)	12 (0,5)

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 362. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [109].

[109] Lee et al. 2009		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Obserwacyjne, bez grupy kontrolnej, opisowe, prospektywne jednoosrodkowe, podtyp IVB. Ośrodki: 1 ośrodek w Stanach Zjednoczonych. Ocena w skali GRADE: niska. Sponsor: New York City Department of Health and Mental Hygiene, New York City Health and Hospitals Corporation.</p>	<p>Dorośle osoby uzależnione od opioidów. Liczebność grup: Zarejestrowani N=103 Grupa badana: produkt łączony buprenorfina/nalokson, N=103. Schemat podania: Produkt łączony buprenorfina/nalokson, średnia dawka buprenorfiny: 1. dnia indukcji - 12 mg/dobę (zakres 4-32 mg/dobę), podtrzymująca - 17 mg/dobę (zakres 2-32 mg/dobę, mediana 16 mg/dobę).</p>	<p>Okres leczenia: 1-117 tygodni. Okres obserwacji: 117 tygodni.</p>
	<p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> kontynuacja leczenia (retencja) i występowanie zdarzeń (objawy odstawienia) i działań niepożądanych w pierwszym tygodniu terapii, czas trwania terapii, wysokość dawki podtrzymującej połączenia buprenorfiny z naloksonem, stosowanie heroiny lub innych opioidów, o którym informowali sami uczestnicy, testy toksykologiczne moczu. 	
	<p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> N=11 (11%) 	
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> dorośli uczestnicy, uzależnienie od opioidów według kryteriów DSM-IV, decyzja o podjęciu leczenia buprenorfiną i abstynencji od opioidów, zgoda na udział w badaniu. 		<ul style="list-style-type: none"> stan zdrowia lub psychiczny uniemożliwiający (ze względu na bezpieczeństwo uczestników) leczenie w ramach ośrodka podstawowej opieki zdrowotnej, ciężarne kobiety spełniające warunki leczenia metadonem, aktualne leczenie metadonem w dawce >40 mg/dobę.
Komentarz i ograniczenia badania		
Badanie obserwacyjne, bez grupy kontrolnej, opisowe, prospektywne; N=11 (11%) uczestników utracono z badania, z powodu braku kontaktu.		

Tabela 363. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [109].

Analizowany parametr		Grupa badana Buprenorfina/nalokson N=103
Płeć, n (%)	Kobiety	18 (18)*
	Mężczyźni	75 (82)
Wiek (lata), średnia (zakres)		42 (25; 60)
Rasa, n (%)	Afroamerykańska	11 (11)
	Latynoska	41 (40)
	Biała	42 (41)
	Inna	9 (9)
Ubezpieczenie, n (%)	Ubezpieczenie społeczne (<i>Medicaid</i>)	67 (65)
	Ubezpieczenie prywatne	21 (20)
	Brak ubezpieczenia	15 (15)
	Bezrobotni	80 (78)
	Bezdomni [^]	6 (6)
Skierowani do badania z więzienia lub będący na zwolnieniu warunkowym lub pod nadzorem kuratora		26 (25)
Źródło informacji o badaniu, n (%)	Inni uzależnieni lub leczeni w ramach programów leczenia uzależnień	33 (32)
	Od kogoś	25 (24)
	Więzienie w Nowym Jorku	13 (13)
	Uczestnicy detoksyfikacji w ośrodku	7 (7)
	Internet	4 (4)
	Inne lub nieznanne źródło	21 (20)
Stosowanie zakazanych substancji, n (%)	Stosowanie heroiny w ciągu ostatnich 7 dni	70 (68)
	Nadużywanie opioidów przepisywanych na receptę w ciągu ostatnich 7 dni#	21 (20)
	Aktualne leczenie podtrzymujące metadonem	14 (14)
	Dożylne stosowanie narkotyków w ciągu ostatnich 7 dni	33 (32)
	Stosowanie heroiny (kiedykolwiek w życiu)	99 (96)
	Stosowanie kokainy w ciągu ostatnich 7 dni	31 (30)
	Stosowanie benzodiazepin w ciągu ostatnich 7 dni	24 (23)
	Znaczące spożycie alkoholu (>5 drinków/okazji) w ciągu ostatnich 7 dni	19 (18)

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



	Aktualne palenie tytoniu	84 (82)
Wcześniejsze leczenie, n (%)	Leczenie buprenorfiną	44 (43)
	Stosowanie buprenorfiny (nie w ramach leczenia)	7 (7)
	Leczenie podtrzymujące metadonem	74 (72)
	Leczenie ambulatoryjne uzależnienia w ciągu ostatnich 7 dni	26 (25)
	Udział w spotkaniach anonimowych alkoholików, anonimowych narkomanów, grup wsparcia w ciągu ostatnich 7 dni	25 (24)
Wcześniejsze leczenie psychiatryczne, n (%)	Zaburzenia psychiczne (inne niż uzależnienie)	37 (36)
	Ciężka depresja lub zaburzenia lękowe	16 (16)
	Choroba dwubiegunowa	5 (5)
	Schizofrenia lub zaburzenia psychotyczne	1 (1)
	Aktualne leczenie psychiatryczne	22 (21)
Leczenie, n (%)	Przewlekła choroba	50 (49)
	Zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C^{^^}	35 (34)
	Zakażenie wirusem HIV^{^^}	4 (4)
	Aktualnie odczuwany przewlekły ból	14 (14)

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ bezdomność zdefiniowano jako niestabilne warunki mieszkaniowe lub mieszkanie w przytułku w ciągu tygodnia przed włączeniem do badania. # N=2 uczestników stosujących głównie heroinę, przyjmowało również opioidy przepisane na receptę w ciągu ostatnich 7 dni. ^^ zakażenie wykazały badania laboratoryjne lub uczestnicy sami poinformowali o zakażeniu.

Tabela 364. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [110].

[110] Mintzer et al. 2007		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Obserwacyjne, bez grupy kontrolnej, opisowe, prospektywne, wielośrodkowe, podtyp IVB. Ośrodki: 2 ośrodki w Stanach Zjednoczonych. Ocena w skali GRADE: niska. Sponsor: Brak danych.	Dorosłe osoby uzależnione od opioidów. Liczebność grup: <i>Zarejestrowani: N=99</i> Grupa badana: produkt łączony buprenorfina/nalokson, N=99 (N=45 osoby leczone w przyszpitalnym ośrodku oraz N=54 osoby leczone w ośrodku zdrowia dla okolicznych mieszkańców). Schemat podania: Tabletki podjęzykowe zawierające połączenie buprenorfiny z naloksonem w zakresie dawek buprenorfiny od 8 do 24 mg na dobę.	Okres leczenia: 6 miesięcy. Okres obserwacji: 6 miesięcy. Oceniane punkty końcowe <ul style="list-style-type: none"> • odsetek uczestników pozostających w stanie abstynencji przez okres 6 miesięcy, • analiza zależności pomiędzy wynikami leczenia substytucyjnego (abstynencja), a sytuacją socjoekonomiczną uczestników, • profil bezpieczeństwa.
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji <ul style="list-style-type: none"> • 4 osoby (4,0%)* 	
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
• brak danych		• brak danych
Komentarz i ograniczenia badania		
Badanie obserwacyjne, bez grupy kontrolnej, opisowe, prospektywne, do którego włączono uczestników z 2 różnych ośrodków podstawowej opieki zdrowotnej (przyszpitalnego ośrodka oraz ośrodka zdrowia); 4 osoby nie stawiały się na drugiej wizycie kontrolnej i nie zostały uwzględnione w analizie.		

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 365. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [110].

Analizowany parametr	Grupa badana Buprenorfina/nalokson N=99	
Wiek (lata), średnia	33	
Płeć: kobiety, n (%)	36* (36)	
Rasa biała (nie-latynoska), n (%)	93* (94)	
Seropozytywny test na obecność wirusa zapalenia wątroby typu C, n (%)	25* (25)	
Czas kontynuowania leczenia (dni), średnia	105	
Prywatne ubezpieczenie, n (%)	27* (27)	
Dawka buprenorfiny po stabilizacji (mg), średnia	15	
Uczestnicy badania leczeni produktem łączonym buprenorfina/nalokson, którzy pozostali lub nie w abstynencji od opioidów w ciągu 6 miesięcy	Uczestnicy, którzy nie stosowali substancji psychoaktywnych przez okres 6 miesięcy N=53	Uczestnicy, którzy stosowali substancje psychoaktywne w czasie 6 miesięcy N=46
Przynależność do grup wsparcia: anonimowych alkoholików lub narkomanów, n (%)	29* (55)	17* (37)
Prywatne ubezpieczenie, n (%)	19* (36)	8* (18)
Uczestnicy ponosili koszty leczenia, n (%)[^]	2* (4)	8* (18)
Czas trwania leczenia, dni[^]	169	62

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Dawka buprenorfiny (mg/dobę), średnia	15,5	15,3
Płeć: kobiety, n (%)	18* (34)	18* (40)
Seropozytywny test na obecność wirusa zapalenia wątroby typu C, n (%)	14* (26)	11* (24)
Uzależnienie, n (%)	Heroina	37* (70)
	Metadon	3* (6)
	Oksykodonu/Oxycontin®	21* (40)
Leczenie w przyszpitalnych ośrodkach zdrowia, n (%)	26* (49)	19* (42)
Życie poniżej 10% prognozy ubóstwa, n (%)	24* (46)	20* (43)
Wiek (lata), średnia	35	31

* obliczone przez autorów analizy. ^ istotne statystycznie ($p < 0,05$) różnice między grupami.

Tabela 366. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [111].

[111] Tacke et al. 2009			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
Obserwacyjne, bez grupy kontrolnej, opisowe, prospektywne, jednoośrodkowe, podtyp IVB. Ośrodki: 1 ośrodek w Finlandii. Ocena w skali GRADE: niska. Sponsor: Stora Enso (producent opakowań z mikroczipem), Kuopio University Hospital Pharmacy (zakup opakowań).	Dorosłe osoby uzależnione od opioidów. Liczebność grup: Zarejestrowani N=12 Grupa badana: produkt łączony buprenorfina/nalokson, N=12. Schemat podania: Połączenie buprenorfiny z naloksonem stosowane przez 6 dni z wykorzystaniem przyrządu monitorującego stosowanie się do zaleceń terapii (PharmaDDS®), który rejestruje datę i czas wyjęcia tabletki z opakowania. Po wizycie kontrolnej w 7. dniu, uczestnicy kontynuowali leczenie przez kolejne 3 tygodnie. Średnia dawka buprenorfiny w produkcie łączonym buprenorfina/nalokson: 19,58±7,35 mg/dobę (zakres: 5-30 mg/dobę).	Okres leczenia: 4 tygodnie. Okres obserwacji: 4 tygodnie. Oceniane punkty końcowe <ul style="list-style-type: none"> oszacowanie skuteczności klinicznej systemu monitorowania terapii substytucyjnej (częstości przyjmowania leku) za pomocą mikroczipów zainstalowanego w specjalnych opakowaniach na lek, ocena uczestników badania takiej formy leczenia. 	
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	<ul style="list-style-type: none"> nie utracono żadnego uczestnika (0%). 	
	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> zgoda na udział w badaniu. 	<ul style="list-style-type: none"> brak danych 		
Komentarz i ograniczenia badania			
Badanie naturalistyczne, jednoośrodkowe, prospektywne, obserwacyjne, bez grupy kontrolnej, opisowe; nie utracono żadnego uczestnika z badania.			

Tabela 367. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [111].

Analizowany parametr	Grupa badana Buprenorfina/nalokson N=12
Płeć, n (%)	Kobiety
	Mężczyźni
Wiek (lata), średnia ± SD (zakres)	27,25 ± 5,12 (21 - 38)
Stosowana dawka buprenorfiny/naloksonu [mg], średnia ± SD (zakres)	19,58 ± 7,35 (5 - 30)
Czas trwania leczenia substytucyjnego, miesiące, średnia ± SD (zakres)	35,83 ± 29,08 (2 - 93)
Czas trwania uzależnienia przed rozpoczęciem aktualnej terapii substytucyjnej, lata, średnia ± SD (zakres)	8,25 ± 3,17 (2 - 12)
Czas trwania uzależnienia od buprenorfiny przed rozpoczęciem leczenia, lata, średnia ± SD (zakres)	2,55 ± 1,01 (0,5 - 4)
Całkowita liczba epizodów leczenia uzależnienia opioidów, średnia ± SD (zakres)	2,75 ± 1,36 (1 - 5)
Liczba dodatkowych diagnoz psychiatrycznych, średnia ± SD (zakres)	1,5 ± 0,91 (0 - 3)

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 368. Charakterystyka badania obserwacyjnego dotyczącego zastosowania produktu łączonego buprenorfina/nalokson (Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [112]-[113].

[112] Uosukainen et al. 2013, [113] NCT01182402			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
<p>Prospektywne badanie obserwacyjne, opisowe typu pretest/posttest, bez zamaskowania oraz bez grupy kontrolnej, wielośrodkowe, podtyp IVA.</p> <p>Ośrodki: 3 ośrodki kliniczne na terenie wschodniej Finlandii.</p> <p>Ocena w skali GRADE: niska.</p> <p>Sponsor: Yrjö Jahansson Foundation, Graduate School in Pharmaceutical Research.</p>	<p>Populacja osób uzależnionych od opioidów, poddanych terapii substytucyjnej produktem łączonym buprenorfina/nalokson.</p> <p>Liczebność:</p> <p>Część I Liczba uczestników włączonych do badania: N=37, Personel medyczny (pracownicy aptek i klinik): N=19.</p> <p>Część II Przeprowadzone w ośrodkach wymiany igieł. Liczba uczestników włączonych: faza przed wprowadzeniem elektronicznych dozowników produktu łączonego buprenorfina/nalokson: N=32, faza w trakcie, której stosowano elektroniczne dozowniki produktu łączonego buprenorfina/nalokson: N=27.</p> <p>Część III Badanie toksykologiczne próbek moczu zebranych na oddziałach szpitalnych. Liczba przebadanych próbek moczu z pozytywnym wynikiem na obecność substancji odurzających: n=198 (121 uczestników).</p> <p>Schemat podania: Uczestnicy badania przyjmowali połączenie buprenorfiny z naloksonem w dawkach dopasowanych do ich indywidualnych potrzeb za pomocą elektronicznego dozownika. Średnia dobową dawkę buprenorfiny w produkcie łączonym buprenorfina/nalokson wynosiła 17,2 mg ± 4,3 mg (SD). W przypadku 3 kobiet w ciąży dozowniki zawierały buprenorfinę. Interwencje dodatkowe: brak danych.</p>	<p>Okres leczenia: 4 miesiące. Okres obserwacji: lipiec –sierpień (przed wprowadzeniem dozowników) oraz październik – grudzień 2010 roku (faza wykorzystania dozowników) i luty-kwiecień 2011 roku (faza po wykorzystaniu dozowników).</p>	
		<p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p> <p>12/45 (26,7%*) osób nie wyraziło zgody na udział w badaniu, 5 uczestników (13,5%*) spośród 37 zrezygnowało z badania.</p>	<p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> wyniki indywidualnej oceny terapii produktem łączonym buprenorfina/nalokson przy użyciu elektronicznego dozownika dokonanej przez uczestników badania, wyniki oceny elektronicznego dozownika produktu łączonego buprenorfina/nalokson dokonanej przez personel medyczny, wpływ zastosowania elektronicznego dozownika na redukcję nadużywania produktu łączonego buprenorfina/nalokson przez uczestników, częstość stosowania produktu łączonego buprenorfina/nalokson i buprenorfiny w fazie przed i w trakcie korzystania z elektronicznych dozowników, wyniki testów toksykologicznych próbek moczu zebranych na oddziałach ośrodków klinicznych włączonych do badania.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> zdiagnozowane uzależnienie od opioidów (F11.22) zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Chorób (ICD 10), terapia substytucyjna z zastosowaniem produktu łączonego buprenorfina/nalokson w stałej dawce, terapia substytucyjna rozpoczęta co najmniej 1 miesiąc przed badaniem, przyjmowanie tygodniowo co najmniej jednej dawki produktu łączonego buprenorfina/nalokson w domu, zgoda na udział w badaniu. 		<ul style="list-style-type: none"> brak danych. 	
Komentarz i ograniczenia badania			
<p>Prospektywne, wielośrodkowe badanie obserwacyjne, bez grupy kontrolnej, w którym spośród 45 zidentyfikowanych osób 12 nie wyraziło zgody na udział, a kolejnych 5 zrezygnowało w trakcie badania. W badaniu nie zidentyfikowano kryteriów wykluczenia uczestników oraz nie przedstawiono informacji na temat dodatkowych interwencji stosowanych przez uczestników.</p>			

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 369. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu obserwacyjnym dotyczącym zastosowania produktu łączonego buprenorfina/nalokson (Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [112]-[113].

Analizowane parametry		Grupa badana Buprenorfina/nalokson N=37
Wiek (lata), średnia (SD)		30,0 (5,1)
Płeć, n (%)	Kobiety	16 (43)*
	Mężczyźni	21 (57)
Rasa kaukaska (Finowie), n (%)		37 (100)
Czas trwania terapii substytucyjnej (lata), średnia (SD)		3,0 (2,9)
Dobowa dawka produktu łączonego buprenorfina/nalokson (mg), średnia (SD)		17,2 (4,3)

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 370. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [114].

[114] Baker et al. 2006		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Prospektywne, opisowe, typu pretest/posttest, obserwacyjne, jednoosobkowe, otwarte, podtyp IVA. Ośrodki: 1 ośrodek w Stanach Zjednoczonych. Ocena w skali GRADE: niska. Sponsor: National Institute of Health.	Dorosłe osoby uzależnione od opioidów, niebędące nosicielami wirusa HIV. Liczebność grup: Zarejestrowani N=50 Grupa badana: produkt łączony buprenorfina/nalokson, N=50. Schemat podania: Połączenie buprenorfiny z naloksonem (średnia dobową dawką buprenorfiny: 16,3 mg ± 1,1 mg, zakres: 16-20 mg) było stosowane przez 2 tygodnie, a następnie przyjmowane wraz z terapią przeciwretrowirusową przez kolejnych 5-15 dni (wraz z jednym z preparatów: efawirenz (600 mg/dobę przez 15 dni), nelfinawir (1250 mg 2xdobę przez 5 dni), delawirdyna (600 mg 2xdobę przez 7 dni), rytonawir (100 mg 2xdobę przez 10 dni), lopinawir/rytonawir (400/100 mg 2xdobę przez 7 dni)).	Okres leczenia: 2 tygodnie (produkt łączony buprenorfina/nalokson) + 5-15 dni (produkt łączony buprenorfina/nalokson + leki przeciwwirusowe). Okres obserwacji: około 1,5 miesiąca.
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji • 40 uczestników utracono z badania (80%)*	Oceniane punkty końcowe • ocena wpływu terapii połączeniem buprenorfiny z naloksonem, z jednoczesnym stosowaniem terapii przeciwretrowirusowej, na zmiany w odcinku QT w badaniu elektrokardiograficznym.
Kryteria włączenia • seronegatywny wynik testu ELISA na obecność wirusa HIV, • wiek ≥18 lat, • brak leczenia preparatami wpływającymi na funkcjonowanie cytochromu CYP450 lub na wydłużenie odcinka QT w badaniu EKG, • brak istotnych klinicznie schorzeń lub znaczących nieprawidłowości w badaniu morfologicznym krwi, testach wątrobowych, stężeniu glukozy, mocznika lub kreatyniny we krwi oraz w badaniu moczu, • spełnienie kryteriów określających uzależnienie od opioidów zgodnie z klasyfikacją DSM-IV.		Kryteria wykluczenia • brak danych
Komentarz i ograniczenia badania Badanie prospektywne, opisowe, typu pretest/posttest, obserwacyjne, otwarte; utracono 40 uczestników w trakcie badania, tylko 10 osób ukończyło badanie stosując każdy z leków przeciwwirusowych.		

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 371. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [114].

Analizowany parametr	Grupa badana Buprenorfina/nalokson + leki przeciwretrowirusowe N=50
Wiek (lata), średnia ± SD (zakres)	35,8 ± 7,9 (22 - 50)
Masa ciała (kg), średnia ± SD (zakres)	81,4 ± 15,7 (61,5 - 112,7)
Płeć: mężczyźni, n (%)	26 (52%)
Dawka produktu łączonego buprenorfina/nalokson przyjmowana przez ≥2 tygodnie (mg), średnia ± SD (zakres)	16,3 ± 1,1 (16 - 20)
Przyjmowanie leków wydłużających odcinek QT lub nieprawidłowości w elektrolitach lub klirensie nerek/wątroby, n (%)	0 (0)
Tętno, średnia ± SD (zakres)	66,5 ± 1,6 (50 - 85)
Spełnienie kryteriów diagnostycznych DSM-IV odnośnie do uzależnienia od alkoholu lub chorób psychicznych, n (%)	0 (0)
Spełnienie kryteriów diagnostycznych DSM-IV odnośnie do zaburzeń związanych ze stosowaniem kokainy, uzależnienia od kokainy (fizycznego lub psychicznego)	25 (50)

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 372. Charakterystyka badania obserwacyjnego dotyczącego zastosowania produktu łączonego buprenorfina/nalokson (Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [115].

[115] D'Amore et al. 2012			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
<p>Prospektywne badanie obserwacyjne, bez grupy kontrolnej, opisowe, wielośrodkowe, podtyp IVB.</p> <p>Ośrodki: 11 ośrodków klinicznych leczenia uzależnień na terenie Włoch.</p> <p>Ocena w skali GRADE: niska.</p> <p>Sponsor: Reckitt Benkiser.</p>	<p>Populacja osób uzależnionych od heroiny, których przepisana dawka produktu łączonego buprenorfina/nalokson została poddana ocenie przy użyciu Skali Adekwatnego Dawkowania Opioidów (ang. <i>Opiate Dosage Adequacy Scale</i>, ODAS).</p> <p>Liczebność: Liczba uczestników włączonych do badania: N=196 Liczba przeanalizowanych kwestionariuszy: N=244.</p> <p>Schemat podania: Połączenie buprenorfiny z naloksonem w dawce indywidualnie dostosowanej do potrzeb każdego uczestnika. Dobowa dawka produktu łączonego buprenorfina/nalokson stosowana w trakcie badania, mediana: 8 mg/ 2 mg.</p> <p>Interwencje dodatkowe: brak danych.</p>	<p>Okres leczenia: co najmniej 3 miesiące.</p> <p>Okres obserwacji: 1 tydzień.</p>	
	Oceniane punkty końcowe		<ul style="list-style-type: none"> ocena odpowiedniego dopasowania dawki produktu łączonego buprenorfina/nalokson do indywidualnych potrzeb każdego uczestnika przeprowadzona przy użyciu zmodyfikowanego kwestionariusza ODAS.
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji		
Brak danych.			
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> uzależnienie od heroiny, substytucyjna terapia z zastosowaniem produktu łączonego buprenorfina/nalokson, trwająca co najmniej 3 miesiące przed rozpoczęciem badania, zgoda na udział w badaniu. 		<ul style="list-style-type: none"> negatywne wyniki testu toksykologicznego moczu na obecność buprenorfiny. 	
Komentarz i ograniczenia badania			
Prospektywne, wielośrodkowe badanie obserwacyjne, bez grupy kontrolnej, w którym brak danych dotyczących utraty pacjentów.			

Tabela 373. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu obserwacyjnym dotyczącym zastosowania produktu łączonego buprenorfina/nalokson (Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [115].

Analizowane parametry		Grupa badana Buprenorfina/nalokson N=196
Wiek (lata), średnia		27
Płeć, n (%)	Kobiety	11 (5,6*)
	Mężczyźni	185 (94,4*)
Dobowa dawka produktu łączonego buprenorfina/nalokson (mg), mediana		8 mg/ 2 mg

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 374. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [116].

[116] Springer et al. 2010			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
<p>Obserwacyjne, bez grupy kontrolnej, opisowe, prospektywne, wielośrodkowe, podtyp IVB.</p> <p>Ośrodki: 2 ośrodki w Stanach Zjednoczonych.</p> <p>Ocena w skali GRADE: niska.</p> <p>Sponsor: National Institute on Drug Abuse.</p>	<p>Dorosłe osoby uzależnione od opioidów, które wyodrębniono z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego stosowania terapii przeciwretrowirusowej prowadzonego wśród więźniów będących nosicielami wirusa HIV, a którzy mieli zakończyć odbywanie kary więzienia w czasie najbliższych 90 dni.</p> <p>Liczebność grup: <i>Zarejestrowani N=69</i> <i>Włączeni do badania N=23</i></p> <p>Grupa badana: produkt łączony buprenorfina/nalokson + terapia przeciwretrowirusowa (schemat DAART (leki przyjmowane pod nadzorem) N=16 lub SAT=7 (leki przyjmowane bez nadzoru)), N=23.</p> <p>Schemat podania: Początkowa dawka preparatu łączonego wynosiła 2 mg/0,5 mg i była zwiększana co 2 mg/0,5 mg w zależności od nasilenia głodu narkotykowego.</p> <p>Średnia dobowa dawka buprenorfiny w połączeniu z naloksonem: 9,5 mg (zakres: 2-16 mg) w fazie stabilizacji.</p>	<p>Okres leczenia: 12 tygodni.</p> <p>Okres obserwacji: 12 tygodni.</p>	
	Oceniane punkty końcowe		<ul style="list-style-type: none"> odsetek uczestników, u których stężenie RNA wirusa HIV-1 było niewykrywalne 12 tygodni po wypuszczeniu na wolność, liczba limfocytów CD4 12 tygodni po wypuszczeniu na wolność, ocena zadowolenia z zastosowanego leczenia, odsetek uczestników kontynuujących leczenie po 12 tygodniach od rozpoczęcia terapii, odsetek negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów, zmiany nasilenia objawów odstawienia w trakcie leczenia, profil bezpieczeństwa.
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji		
<ul style="list-style-type: none"> N=2 w fazie indukcji leczenia, N=4 w fazie leczenia podtrzymującego, ogółem (26,1%)* 			
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



<ul style="list-style-type: none"> • spełnienie kryteriów diagnostycznych DSM-IV dotyczących uzależnienia od opioidów, • zgłoszenie się do określonych ośrodków klinicznych, • wiek ≥ 18 lat, • negatywny wynik testu ciążyowego i zgoda na stosowanie leków antykoncepcyjnych, • chęć rozpoczęcia terapii połączeniem buprenorfiny z naloksonem, • zgoda na udział w badaniu. 	<ul style="list-style-type: none"> • brak danych
Komentarz i ograniczenia badania	
Badanie obserwacyjne, bez grupy kontrolnej, opisowe, prospektywne; z badania utracono 6 uczestników: N=2 (9%) w fazie indukcji leczenia i N=4 (9%) w fazie leczenia podtrzymującego; N=1 z powodu leczenia bólu, N=2 z powodu skazania na karę więzienia, N=1 z powodu wystąpienia działań niepożądanych.	

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 375. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [116].

Analizowany parametr		Grupa badana Buprenorfina/nalokson N=23
Wiek (lata), średnia		46,4
Płeć, n (%)	Mężczyźni	18 (78%)
	Kobiety	5 (22%)
Rasa, n (%)	Czarna	9 (39%)
	Latynoska	12 (52%)
	Kaukaska	2 (9%)
Współistniejące zaburzenia psychiczne (oś I – klasyczne zespoły kliniczne), n (%)	Schorzenia psychiczne ogółem	23 (100%)
	Zaburzenia myślowe	12 (52%)
	Zaburzenia nastroju	18 (78%)
Wcześniejsze leczenie substytucyjne, n (%)	Zaburzenia lękowe	14 (61%)
	Metadon	19 (82,6%)
	Buprenorfina/nalokson	5 (21,7%)
	Metadon oraz buprenorfina/nalokson	5 (21,7%)
Randomizacja (DAART/SAT)		16:7
Czas trwania kary więzienia (miesiące), mediana (zakres międzykwartyłowy)		7 (5 – 11)
Wyjściowa punktacja AUDIT, średnia \pm SD		6,78 \pm 7,71
Początkowe stężenie limfocytów CD4+ (komórek/mL), średnia \pm SD		344 \pm 222
Stężenie RNA wirusa HIV-1 <50, (%)		63
Stężenie RNA wirusa HIV-1 (wśród VL>50, kopii/mL), średnia		4,11 log10

DAART – ang. *directly administered antiretroviral therapy*. SAT – ang. *self-administered therapy*.

Tabela 376. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [117]-[129].

[117]-[129] Badanie o akronimie BHIVES (ang. <i>Buprenorphine-HIV Evaluation and Support Collaborative</i>)		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Wieloośrodkowe, opisowe, prospektywne, bez grupy kontrolnej, obserwacyjne, podtyp IVB.</p> <p>Ośrodki: 10 ośrodków w Stanach Zjednoczonych (dostępne dane pochodzą z 9 ośrodków).</p> <p>Ocena w skali GRADE: niska.</p> <p>Sponsor: US Department of Health and Human Services, Health Resources and Services Administration, HIV/AIDS Bureau's Special Project of</p>	<p>Dorośle osoby uzależnione od opioidów i będące nosicielami wirusa HIV.</p> <p>Liczebność grup: Zarejestrowani w 10 ośrodkach N=427 Zarejestrowani w 9 ośrodkach N=386</p> <p>Grupa badana: produkt łączony buprenorfina/nalokson + terapia przeciwretrowirusowa, N=303 (N=42 leczono metadonem, N=41 leczono innymi lekami).</p> <p>Schemat podania: Średnia dawka buprenorfiny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem wyniosła odpowiednio [średnia \pm SD (mediana, zakres)]:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. kwartał [mg/dobę]: 16,9 \pm 6,6 (16, 2-40), 2. kwartał [mg/dobę]: 17,1 \pm 7,3 (16, 2-44), 3. kwartał [mg/dobę]: 17,5 \pm 6,8 (16, 2-40), 4. kwartał [mg/dobę]: 18,2 \pm 7,1 (16, 2-44). 	<p>Okres leczenia: 12 miesięcy. Okres obserwacji: 12 miesięcy.</p>
		<p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. kwartał 15,8% (N=48)*, 2. kwartał

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



National Significance.	21,1% (N=64)*, 3. kwartał 26,7% (N=81)*, 4. kwartał 33,7% (N=102)*	<ul style="list-style-type: none"> ocena zadowolenia z leczenia połączeniem buprenorfiny z naloksonem oraz jej wpływ na jakość życia, wpływ terapii połączeniem buprenorfiny z naloksonem na stężenie aminotransferaz wątrobowych oraz potencjalne interakcje międzylekowe z lekami przeciwretrowirusowymi, ocena efektywności klinicznej leczenia substytucyjnego połączeniem buprenorfiny z naloksonem oraz terapii przeciwretrowirusowej w warunkach ośrodków podstawowej opieki zdrowotnej, ocena wskaźników jakości opieki medycznej, ocena współpracy w ramach badania.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> Świadome wyrażenie zgody na udział w leczeniu (z uwzględnieniem rozumienia języka angielskiego lub hiszpańskiego), wiek ≥ 18 lat, infekcja wirusem HIV, uzależnienie od opioidów zgodnie z kryteriami klasyfikacji DSM-IV. 		<ul style="list-style-type: none"> ciąża, stężenie aminotransferaz wątrobowych 5-krotnie powyżej górnej granicy normy, uzależnienie od benzodiazepin lub ich nadużywanie w czasie ostatnich 6 miesięcy, uzależnienie od alkoholu, stosowanie wysokich dawek metadonu, próby/ myśli samobójcze lub ciężkie zaburzenia psychiatryczne, inne czynniki określone przez dany ośrodek kliniczny.
Komentarz i ograniczenia badania		
<p>Badanie opisowe, bez grupy kontrolnej, prospektywne, obserwacyjne, przeprowadzone w ramach wieloośrodkowego i zintegrowanego programu terapeutycznego dotyczącego substytucyjnego leczenia odwykowego w oparciu o stosowanie połączenia buprenorfiny z naloksonem, jednoczesnego leczenia przeciwretrowirusowego i zapewnienia opieki zdrowotnej osobom uzależnionym od opioidów, będących nosicielami wirusa HIV. Dane dotyczą uczestników leczonych w 9 z 10 ośrodków. W sumie w ciągu 1 roku utracono z badania 102 uczestników: 1. kwartał 15,8% (N=48), 2. kwartał 21,1% (N=64), 3. kwartał 26,7% (N=81), 4. kwartał 33,7% (N=102), brak danych z jakich przyczyn.</p>		

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 377. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [117]-[129].

Analizowany parametr		Ogółem N=386	Grupa badana Buprenorfina/nalokson N=303	Metadon N=41	Inne leczenie N=42
Wiek (lata), średnia \pm SD		45,6 \pm 7,9	45,2 \pm 8,1	47,1 \pm 7,0	47,0 \pm 7,2
Płeć, n (%)	Mężczyźni	259 (67,1)	205 (67,7)	26 (63,4)	28 (66,7)
	Kobiety	127 (32,9)	98 (32,3)	15 (36,6)	14 (33,3)
Rasa, n (%)	Czarna	212 (55,6)	154 (51,5)	23 (56,1)	35 (85,4)
	Biała	81 (21,3)	68 (22,7)	8 (19,5)	5 (12,2)
	Latynoska	76 (19,9)	67 (22,4)	9 (22,0)	0 (0,0)
	Azjatycka	4 (1,0)	3 (1,0)	0 (0,0)	1 (2,4)
	Inna	8 (2,1)	7 (2,3)	1 (2,4)	0 (0,0)
Język ojczysty, n (%)	Angielski	345 (89,6)	269 (88,8)	34 (85,0)	42 (100,0)
	Hiszpański	40 (10,4)	34 (11,2)	6 (15,0)	0 (0,0)
Stan cywilny, n (%)	Panna/kawaler	191 (49,5)	150 (49,5)	22 (53,7)	19 (45,2)
	Małżeństwo/ związek partnerski	61 (15,8)	48 (15,8)	6 (14,6)	7 (16,7)
	Separacja	44 (11,4)	33 (10,9)	6 (14,6)	5 (11,9)
	Rozwód	70 (18,1)	57 (18,8)	5 (12,2)	8 (19,0)
	Owdowienie	20 (5,2)	15 (5,0)	2 (4,9)	3 (7,1)
Orientacja seksualna, n (%)	Heteroseksualność	319 (83,3)	243 (81,0)	37 (90,2)	39 (92,9)
	Homoseksualność	33 (8,6)	29 (9,7)	2 (4,9)	2 (4,8)
	Biseksualność	51 (13,1)	28 (9,3)	2 (4,9)	1 (2,4)
Czynniki socjoekonomiczne					
Wykształcenie, n (%)	Niepełne średnie	167 (43,5)	128 (42,4)	19 (47,5)	20 (47,6)
	Średnie	130 (33,9)	104 (34,4)	16 (40,0)	10 (23,8)
	Wyższe (również niepełne)	87 (22,7)	70 (23,2)	5 (12,5)	12 (28,6)
Bezrobotny, n (%)		290 (75,1)	225 (74,3)	33 (80,5)	32 (76,2)
Zatrudniony, n (%)		96 (24,9)	78 (25,7)	8 (19,5)	10 (23,8)
Stale miejsce zamieszkania, n (%)		289 (74,9)	227 (74,9)	33 (80,5)	29 (69,0)
Bezdomność, n (%)		97 (25,1)	76 (25,1)	8 (19,5)	13 (25,1)
Nosicielstwo wirusa HIV i inne czynniki medyczne, n (%)					
Transmisja wirusa poprzez dożylnie podawanie narkotyków		185 (49,7)	139 (47,9)	23 (56,1)	23 (56,1)
Transmisja wirusa drogą płciową		103 (27,5)	83 (28,4)	11 (26,8)	9 (22,0)
Nadir limfocytów CD4 < 199		179 (49,0)	140 (49,3)	20 (51,3)	19 (45,2)
Nadir limfocytów CD4 200-499		147 (40,3)	113 (39,8)	14 (35,9)	20 (47,6)

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Nadir limfocytów CD4 ≥500	39 (10,7)	31 (10,9)	5 (12,8)	3 (7,1)
Poziom RNA wirusa HIV <400	142 (43,6)	108 (42,5)	18 (58,1)	16 (39,0)
Poziom RNA wirusa HIV ≥400	184 (56,4)	146 (57,5)	13 (41,9)	25 (61,0)
Diagnoza AIDS w czasie ostatnich 6 miesięcy	283 (91,3)	228 (92,3)	21 (80,8)	34 (91,9)
Brak diagnozy AIDS w czasie ostatnich 6 miesięcy	27 (8,7)	19 (7,7)	5 (19,2)	3 (8,1)
Pozytywny test na obecność antygeny powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby typu B	252 (93,0)	190 (92,2)	27 (100,0)	35 (92,1)
Pozytywny test na obecność wirusa zapalenia wątroby typu C	241 (80,6)	182 (78,1)	25 (89,3)	34 (89,5)
Stosowana terapia przeciwretrowirusowa: HAART	233 (60,7)	182 (60,5)	24 (58,5)	27 (64,3)
Stosowana terapia przeciwretrowirusowa: brak HAART	151 (39,3)	119 (39,5)	17 (41,5)	15 (35,7)

HAART (ang. *Highly Active Antiretroviral Therapy*) – aktywna terapia przeciwretrowirusowa.

Tabela 378. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania produktu łączonego buprenorfina/nalokson (Suboxone®) w porównaniu do buprenorfiny i metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [130]-[131].

[130] Apelt et al. 2013; [131] NCT00723749		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Badanie post-marketingowe, obserwacyjne, prospektywne, opisowe, bez grupy kontrolnej, wielośrodkowe, podtyp IVB.</p> <p>Ośrodki: 69 ośrodków na terenie Niemiec.</p> <p>Ocena w skali GRADE: niska.</p> <p>Sponsor: Essex Pharma GmbH & Reckitt Benckiser Pharmaceuticals</p>	<p>Osoby uzależnione od opioidów, poddane terapii substytucyjnej.</p> <p>Liczebność: Zarejestrowani N=384 wcześniej leczeni N=244 (buprenorfina n=162, metadon n=75) wcześniej nieleczeni N=49</p> <p>Schemat podania: Buprenorfina w produkcie łączonym buprenorfina/nalokson w średniej dobowej dawce 9,2 mg ± 5,1 mg 1. dnia; 9,6 mg 2.-3. dnia; 7,7 mg w kolejnych daniach, populacja uczestników wcześniej leczonych: buprenorfina w średniej dobowej dawce 7,7 mg ± 4,3 mg (zakres: 1-24 mg), metadon w średniej dobowej dawce 41,8 mg ± 37,2 mg (zakres: 2-160 mg), lewo-metadon w średniej dobowej dawce 26,5 mg ± 17,1 mg (zakres: 4-60 mg).</p> <p><u>Interwencje dodatkowe:</u> brak danych.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 12 miesięcy. <u>Okres obserwacji:</u> 13 miesięcy.</p> <p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek uczestników kontynuujących leczenie podtrzymujące, • odsetek uczestników, którzy zmienili lek, • skuteczność kliniczna oceniana jako ogólny stan zdrowia fizyczny i psychiczny, objawy odstawienia (subiektywne i obiektywne), • spożycie substancji uzależniających mierzone z zastosowaniem testów toksykologicznych moczu, • nasilenie głodu narkotykowego mierzone w skali wizualno-analogowej, • jakość życia, • profil bezpieczeństwa.
	<p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p> <p>Zarejestrowano do badania 384 uczestników, do analizy dostępne były dane 337 (87,8%*) uczestników. W sumie 142 (42,1%*) uczestników przerwało leczenie przed upływem 1 roku obserwacji.</p>	
	<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek co najmniej 15 lat, • zgoda na udział w terapii substytucyjnej z zastosowaniem produktu łączonego buprenorfina/nalokson z uwzględnieniem udziału w pomiarach medycznych i psychoterapeutycznych dotyczących efektywności klinicznej leczenia, • zgoda na udział w badaniu. 	<p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak danych.
<p>Komentarz i ograniczenia badania</p> <p>Post-marketingowe badanie obserwacyjne, grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji), w badaniu zarejestrowano 384 uczestników, do analizy dostępne były dane 337 uczestników, 47 osób wykluczono z powodu braku pełnej dokumentacji medycznej. W sumie 142 (42,1%*) uczestników przerwało leczenie przed upływem 1 roku obserwacji z powodu: utraty z obserwacji (16,7%), równoczesnego stosowania substancji uzależniających/ powrotu do uzależnienia (12,2%), wystąpienia działań niepożądanych (12,2%), nieprzestrzegania zaleceń dotyczących leczenia (10,9%).</p>		

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 379. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania produktu łączonego buprenorfina/nalokson (Suboxone®) w porównaniu do buprenorfiny i metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [130]-[131].

Analizowane parametry	Grupa I Wcześniej leczeni N=244	Grupa II Wcześniej nieleczeni N=49	Ogółem N=337
Wiek (lata), średnia (SD), N=336	35,7 (8,8)	32,6 (8,6)	35,1 (8,8)
Płeć, n (%)			
 Mężczyźni	192 (78,7)	36 (73,5)	258 (76,6)

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



		Kobiety*		
		52 (21,3)	13 (26,5)	78 (23,4)
Narodowość niemiecka, n (%), N=336		196 (80,3)	43 (87,8)	281 (83,6)
Wskaźnik masy ciała BMI, średnia (SD), N=332		23,9 (3,9)	23,2 (3,9)	23,8 (3,9)
Stan cywilny, n (%), N=334	Wolny	145 (60,2)	29 (59,2)	201 (60,2)
	W związku	73 (30,3)	16 (32,7)	102 (30,6)
	Rozwiedzeni	23 (9,5)	4 (8,2)	30 (9,0)
Posiadanie dzieci, n (%), N=331		90 (37,8)	13 (26,5)	120 (36,3)
Zatrudnienie, n (%)	Pełen etat	60 (24,6)	8 (16,3)	77 (22,8)
	Część etatu	40 (16,4)	3 (6,1)	48 (14,2)
	Bezrobotni	122 (50,0)	29 (59,2)	179 (53,1)
Miejsce zamieszkania, n (%)	Własne mieszkanie	185 (75,8)	32 (65,3)	246 (73,0)
	Z rodziną/ przyjaciółmi	42 (17,2)	14 (28,6)	63 (18,7)
	Bezdomni	3 (1,2)	1 (2,0)	5 (1,5)
Czas trwania uzależnienia od opioidów (lata), średnia (SD), N=311		14,9 (8,9)	8,5 (6,4)	13,8 (8,7)
Wcześniejsze leczenie podtrzymujące, n (%), N=244	Buprenorfina	162 (66,4)	0 (0,0)	162 (66,4)
	Metadon	51 (20,9)	0 (0,0)	51 (20,9)
	Lewo-metadon	24 (9,8)	0 (0,0)	24 (9,8)
Brak wcześniejszego leczenia podtrzymującego, n (%)		0 (0,0)	49 (100)	49 (14,5)
≥1 próba detoksyfikacji, n (%), N=254		158 (84,5)	15 (55,6)	209 (82,3)
≥1 próba odstawienia opioidów, n (%), N=229		108 (65,1)	8 (30,8)	142 (62,0)
≥1 próba samodzielnej detoksyfikacji, n (%), N=197		105 (75,5)	17 (65,4)	151 (76,7)
Zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C, n (%), N=335		96 (43,2)	9 (27,3)	121 (36,1)
Zakażenie wirusem HIV, n (%), N=272		4 (1,9)	0 (0,0)	4 (1,2)
Współistniejące zaburzenia psychiczne, n (%)		144 (59,0)	27 (55,1)	193 (57,3)
Liczba współistniejących zaburzeń psychicznych, średnia (SD)		2,1 (1,6)	1,4 (0,7)	2 (1,5)

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 380. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów – II linia leczenia [132].

[132] Bell et al. 2004		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Obserwacyjne, bez grupy kontrolnej, opisowe, prospektywne, jednoosrodkowe, podtyp IVB. Ośrodki: 1 ośrodek w Australii. Ocena w skali GRADE: niska. Sponsor: NSW Health Department, Australia.	Dorosłe osoby uzależnione od opioidów, które otrzymały wcześniej buprenorfinę. Liczebność grup: <i>Zarejestrowani N=17</i> Grupa badana: produkt łączony buprenorfina/nalokson, N=17. Schemat podania: Preparat łączony zawierający buprenorfinę i naloksonem. Dawkowanie buprenorfiny w połączeniu z naloksonem było modyfikowane w zależności od wyników badań kontrolnych (ocena nasilenia objawów odstawienia) w określonych odstępach czasu [zakres dobowych dawek]: 1. dzień: 2 mg – 32 mg, 8. dzień: 4 mg – 32 mg, 3 miesiące: 4 mg – 30 mg, 6 miesięcy: 4 mg – 30 mg.	Okres leczenia: 6 miesięcy. Okres obserwacji: 6 miesięcy (z możliwością dalszego kontynuowania leczenia). Oceniane punkty końcowe <ul style="list-style-type: none"> tolerancja zmiany terapii z buprenorfiny (produkt leczniczy Subutex®) na preparat łączony buprenorfina/ nalokson (produkt leczniczy Suboxone®), odsetek uczestników kontynuujących leczenie po upływie 3 i 6 miesięcy od rozpoczęcia terapii, zadowolenie uczestników z leczenia połączeniem buprenorfiny z naloksonem, profil bezpieczeństwa.
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji <ul style="list-style-type: none"> 2 osoby utracono w trakcie trwania badania i 2 osoby w fazie kontynuacji badania (11,8%) 	
	Kryteria włączenia <ul style="list-style-type: none"> wcześniejsza terapia substytucyjna za pomocą buprenorfiny, stabilny stan psychologiczny uczestników, zaprzestanie stosowania heroiny i substancji psychostymulujących (kokainy lub amfetaminy), brak uzależnienia od alkoholu lub benzodiazepin (z badania nie wykluczano osób przyjmujących kanabinoidy), zatrudnienie w wymiarze co najmniej 20 godzin na tydzień, studiowanie lub praca na pełny etat, zgoda na udział w badaniu. 	Kryteria wykluczenia <ul style="list-style-type: none"> brak danych
Komentarz i ograniczenia badania		
Jednoosrodkowe badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej, opisowe, prospektywne; z udziału w badaniu wycofał się 1 uczestnik po pierwszym dniu leczenia, a drugi zaprzestał leczenia w okresie 6 miesięcy obserwacji wyjeżdżając za granicę i został utracony z okresu obserwacji, 2 osoby wycofały się z udziału w kontynuacji badania: po 6 miesiącach leczenia (nie podano powodu) i po 1 roku leczenia z powodu ciąży).		

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 381. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów – II linia leczenia [132].

Analizowany parametr	Ogółem N=17	Kobiety N=6	Mężczyźni N=11
Wiek (lata), średnia (zakres)	33 (19 – 56)	37 (19 – 56)	31 (21 – 42)
Czas trwania uzależnienia (lata), średnia (zakres)	11 (1 – 30)	16 (1 – 30)	8 (2 – 22)
Czas pozostawania w leczeniu substytucyjnym od opioidów (miesiące), średnia (zakres)	54 (3 – 180)	57 (11 – 96)	53 (3 – 180)
Czas trwania aktualnego epizodu leczenia substytucyjnego (miesiące), średnia (zakres)	11 (2 – 36)	10 (2 – 36)	11 (2 – 32)
Wyszczałcenie, n (%)	Trwające <10 lat	3 (17,6)*	1 (16,7)*
	Niepełne średnie	6 (35,3)*	1 (16,7)*
	Średnie	3 (17,6)*	2 (33,3)*
	Wyższe	5 (29,4)*	2 (33,3)*

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 382. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów – II linia leczenia [133]-[135].

[133] Daulouède et al. 2009, [134] Daulouède et al. 2010, [135] NCT00684073		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Prospektywne, obserwacyjne, wieloośrodkowe, otwarte, bez grupy kontrolnej, opisowe, faza 4, podtyp IVB. Ośrodków: 10 ośrodków we Francji. Ocena w skali GRADE: niska. Sponsor: Schering-Plough France.	Dorosłe osoby uzależnione od opioidów, które stosowały buprenorfinę w stałej dawce od 2 mg/dobę do 16 mg/dobę przez okres co najmniej 6 ostatnich miesięcy. Liczebność grup: Zarejestrowani N=53 Grupa badana: buprenorfina » produkt łączony buprenorfina/nalokson, N=53. Schemat podania: Preparat łączony buprenorfina/nalokson w postaci tabletek podjęzykowych, w 1. oraz w 2. dniu badania, uczestnicy otrzymali buprenorfinę w dawce takiej samej jaką stosowali wcześniej, w dniach 3.-5. otrzymali bezpośrednio preparat łączony buprenorfina/nalokson z dawką buprenorfiny odpowiadającą dawce stosowanej wcześniej: 2-16 mg/dobę.	Okres leczenia: 5 dni (1-2 dni – podawanie buprenorfiny; 3-5 dni – podawanie produktu łączonego buprenorfina/nalokson). Okres obserwacji: 5 dni.
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji • 1 uczestnik (1,9%)*	Oceniane punkty końcowe • ocena preferencji uczestników dotyczących stosowania preparatu buprenorfiny (produkt leczniczy Subutex®) lub preparatu łączonego buprenorfina/nalokson (produkt leczniczy Suboxone®), • profil bezpieczeństwa.
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat, stosowanie buprenorfiny w ramach leczenia podtrzymującego w stałej dobowej dawce od 2 mg do 16 mg przez okres co najmniej 6 ostatnich miesięcy, pisemna zgoda na udział w badaniu. 	<ul style="list-style-type: none"> niezgodne z zaleceniami leczenia przyjmowanie buprenorfiny lub stosowanie innych narkotyków/ leków opioidowych przed rejestracją do badania, co zweryfikowano za pomocą testów toksykologicznych moczu, ciąża i okres karmienia piersią, uzależnienie od alkoholu, ciężkie schorzenia, rozpoczęcie leczenia lub zwiększenie dawek przyjmowanych benzodiazepin lub innych leków działających tłumiąco na ośrodkowy układ nerwowy w ostatnim czasie, przyjmowane inhibitorów monoaminooksydazy lub leków oddziałujących na izoenzym 3A4 cytochromu P450. 	
Komentarz i ograniczenia badania		
Wieloośrodkowe, prospektywne badanie obserwacyjne, bez zamaskowania, fazy 4, opisowe. Z udziału w badaniu wycofany został 1 uczestnik z powodu niespełnienia jednego z kryterium włączenia do badania (dawka buprenorfiny nie była stabilna w ciągu ostatnich 6 miesięcy).		

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 383. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów – II linia leczenia [133]-[135].

Analizowany parametr	Grupa badana Buprenorfina/nalokson N=53
Wiek (lata), średnia \pm SD (zakres)	38,9 \pm 8,56 (21 - 56)
Płeć: mężczyźni, n (%)	38 (71,7)
Wiek, w którym po raz pierwszy przyjęto opioidy (lata), średnia \pm SD (zakres)	20,4 \pm 4,35 (13 - 37)

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Czas jaki upłynął od pierwszego przyjęcia opioidu (lata), średnia ± SD (zakres)	18,5 ± 8,36 (3 - 37)	
Czas jaki upłynął od pierwszego przepisania buprenorfiny (lata), średnia ± SD (zakres)	7,30 ± 3,65 (0,6–12,6)	
Epizody przyjmowania buprenorfiny drogą dożylną zgłoszone przez uczestnika, n (%)	21 (39,6)	
Stosowane kiedykolwiek narkotyki/ leki, n (%)	Heroina	50 (94,3)
	Kokaina	49 (92,5)
	Ecstasy	30 (56,6)
	Substancje halucynogenne	29 (54,7)
	Amfetamina	27 (50,9)
	Benzodiazepiny	21 (39,6)
Występowanie medycznie istotnych schorzeń, n (%)	Inne	50 (94,3)
	Wirusowe zapalenie wątroby typu C	17 (32,1)
	Zaburzenia lękowe	12 (22,6)
	Zaburzenia depresyjne	9 (17,0)
	Zaburzenia snu	9 (17,0)
	Zaburzenia psychiatryczne	5 (9,4)

Tabela 384. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów – II linia leczenia [136].

[136] Badanie NCT00725608		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Badania prospektywne, obserwacyjne, kohortowe, bez grupy kontrolnej, opisowe, wielośrodkowe, podtyp IVB. Ośrodki: Ośrodki odwykowe w Austrii (brak danych ile). Ocena w skali GRADE: niska. Sponsor: Reckitt Benckiser Pharmaceuticals, Inc.	Osoby dorosły i młodzież (≥15 lat) uzależnione od opioidów, poddawane aktualnie leczeniu podtrzymującym substytucyjnym. Liczebność grup: Zarejestrowani N=339 Grupa badana: produkt łączony buprenorfina/nalokson, N=307 Schemat podania: Buprenorfina w połączeniu buprenorfiny z naloksonem w dawkach: 7,7 mg ± 4,9 mg w 1. dniu leczenia, 9,1 mg ± 5,1 mg po upływie 6 miesięcy leczenia oraz 8,5 mg ± 4,8 mg po 12 miesiącach terapii.	Okres leczenia: 12 miesięcy. Okres obserwacji: 12 miesięcy. Oceniane punkty końcowe
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	<ul style="list-style-type: none"> odsetek uczestników kontynuujących ambulatoryjne leczenie substytucyjne w okresie 6 oraz 12 miesięcy od jego rozpoczęcia (ang. <i>retention rate</i>), zmiany średniej dobowej dawki połączenia buprenorfiny z naloksonem, ocena z jaką częstością rozdawano uczestnikom połączenie buprenorfiny z naloksonem, profil bezpieczeństwa.
	<ul style="list-style-type: none"> dane dotyczące 32 osób zostały wykluczone z analizy, badania nie ukończyło 167 uczestników (54,4%)* 	
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> osoby w wieku ≥15 roku życia z uzależnieniem od opioidów, poddawane leczeniu substytucyjnym, które wyraziły chęć i zgodę na zmianę z dotychczasowej terapii na stosowanie produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony buprenorfina/nalokson), wskazania i przeciwwskazania dotyczące stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony buprenorfina/nalokson). 		<ul style="list-style-type: none"> zgodne z przeciwwskazaniami dotyczącymi stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony buprenorfina/nalokson), ciąża.
Komentarz i ograniczenia badania		
Obserwacyjne badanie kohortowe, bez grupy kontrolnej, opisowe, prospektywne, które zostało zakończone (kwiecień 2011 rok), ale pozostaje nieopublikowane; dane dotyczące 32 uczestników zostały wykluczone z analizy ze względu na brak danych/ wyników wyjściowych lub braku pełnej dokumentacji przebiegu leczenia po zakończeniu trwania badania, z badania utracono 167 uczestników z powodu: utraty w okresie obserwacji (n=60), wycofania z powodu działań niepożądanych (n=14), przyczyn osobistych (n=86) oraz przyczyn nieznanymi (n=7).		

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 385. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania buprenorfiny w połączeniu z naloksonem (Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów – II linia leczenia [136].

Analizowany parametr		Buprenorfina/nalokson N=307
Wiek (lata), średnia ± SD		30,3 ± 7,3
Płeć, n (%)	Kobiety	73 (23,8)*
	Mężczyźni	234 (76,2)*

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 386. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów – II linia leczenia [137].

[137] Magnelli et al. 2010		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Obserwacyjne, bez grupy kontrolnej, prospektywne, opisowe, jednoosódkowe, podtyp IVB. Ośrodki: 1 ośrodek we Włoszech. Ocena w skali GRADE: niska. Sponsor: U.O.C. Ser.T Cosenza Provincial Health Agency oraz Schering Plough, Essex Italy.	Dorosłe osoby uzależnione od opioidów, wcześniej leczone buprenorfiną w średniej dawce wynoszącej 6,29 mg na dobę. Liczebność grup: Zarejestrowani N=77 Grupa badana: produkt łączony buprenorfina/nalokson, N=77 Schemat podania: Dawki połączenia buprenorfiny z naloksonem były dostosowywane do osiągnięcia odpowiedniej kontroli objawów odstawienia, w pierwszym, 30-dniowym okresie leczenia średnia dawka buprenorfiny w produkcie łączonym wynosiła 7,3 mg/dobę, a następnie 12,7 mg/dobę w czasie całego, 120-dniowego okresu leczenia substytucyjnego.	Okres leczenia: 120 dni. Okres obserwacji: 120 dni. Oceniane punkty końcowe
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji • 1 uczestnik (1,3%)*	• skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo zmiany leczenia substytucyjnego z buprenorfiny na preparat łączony buprenorfina/nalokson.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> uzależnienie od opioidów, wcześniejsze leczenie substytucyjne za pomocą buprenorfiny, pisemna zgoda na udział w badaniu. 		<ul style="list-style-type: none"> brak danych
Komentarz i ograniczenia badania		
Obserwacyjne badanie, bez grupy kontrolnej, opisowe, prospektywne, które zostało przeprowadzone w 1 ośrodku odwykowym w okresie od 10 października 2008 roku do 10 marca 2009 roku, z badania utracono 1 uczestnika.		

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 387. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów – II linia leczenia [137].

Analizowany parametr		Grupa badana Buprenorfina/nalokson N=77
Wiek (lata), średnia (zakres)		36,3 (21-56)
Płeć: mężczyźni, n (%)		73 (95%)
Wykształcenie, n (%)	Podstawowe	2 (3)
	Średnie niepełne	40 (52)
	Średnie	30 (39)
	Wyższe	5 (6)
Stan zawodowy, n (%)	Zatrudniony	48 (62)
	Bezrobotny	14 (18)
	Zatrudniony tymczasowo	15 (19)
Stan cywilny, n (%)	Małżeństwo	23 (30)
	Związek partnerski	5 (6)
	Separacja	3 (4)
	Rozwód	2 (3)
	Panna/kawaler	43 (56)
	Nieznany	1 (1)
Stan prawny, n (%)	Niekarany	19 (25)
	Karany	27 (35)

Tabela 388. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów – II linia leczenia [138].

[138] Stimolo et al. 2010		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Obserwacyjne, bez grupy kontrolnej, opisowe, prospektywne, jednoosódkowe, podtyp IVB. Ośrodki: 1 ośrodek we Włoszech. Ocena w skali GRADE: niska. Sponsor:	Dorosłe osoby uzależnione od opioidów (heroiny), leczone uprzednio buprenorfiną w średniej dobowej dawce 8 mg, średni czas trwania terapii substytucyjnej wyniósł 840 dni. Liczebność grup: Zarejestrowani N=75 Grupa badana: produkt łączony buprenorfina/nalokson, N=75. Schemat podania: Brak danych dotyczących dawkowania połączenia buprenorfiny z	Okres leczenia: 3 miesiące. Okres obserwacji: 3 miesiące (możliwość dalszego leczenia). Oceniane punkty końcowe
	• skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo zmiany leczenia substytucyjnego z	

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



U.O.C. Dipendenze SerD Este, Padova oraz Schering Plough, Essex Italy.	naloksonem.	buprenorfiny na preparat łączony buprenorfina/nalokson.
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	
	• nie utracono żadnego uczestnika (0%)	
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • dorosłe osoby uzależnione od opioidów, • wcześniejsze leczenie substytucyjne za pomocą buprenorfiny, • pisemna zgoda na udział w badaniu. 		• brak danych
Komentarz i ograniczenia badania		
Obserwacyjne badanie bez grupy kontrolnej, prospektywne, opisowe. Z grupy 75 osób, które wcześniej rozpoczęły terapię, 47 uczestników poddanych zostało leczeniu przez okres dłuższy niż 3 miesiące, z badania nie utracono żadnego uczestnika.		

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 389. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów – II linia leczenia [138].

Analizowany parametr	Grupa badana Buprenorfina/nalokson N=75	
	Płeć, n (%)	Kobiety
	Mężczyźni	68 (90,7)*

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 390. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów – II linia leczenia [139].

[139] Amato 2010		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Obserwacyjne, bez grupy kontrolnej, prospektywne, opisowe, jednośrodkowe, podtyp IVB. Ośrodki: 1 ośrodek we Włoszech. Ocena w skali GRADE: niska. Sponsor: Ser.T. Cava dei Tirreni ASL, Salerno oraz Schering Plough, Essex Italy.	Dorosłe osoby uzależnione od opioidów, stosujące uprzednio terapię substytucyjną: metadon w dawce 25-30 mg/dobę (n=7) lub buprenorfinę (n=71). Mediana czasu trwania wcześniejszej terapii buprenorfiną wynosiła 10 lat. Liczebność grup: <i>Zarejestrowani N=94</i> Grupa badana: produkt łączony buprenorfina/nalokson, N=94. Schemat podania: Uczestnicy otrzymywali połączenie buprenorfiny z naloksonem przez okres 1 roku, średnia dawka buprenorfiny podawana podjęzykowo przed zmianą terapii wynosiła 8 mg/dobę (zakres: 2-36 mg/dobę), po zmianie terapii początkowa dawka buprenorfiny w preparacie łączonym była taka sama jak stosowana wcześniej. Maksymalna dawka produktu łączonego wyniosła 24 mg na dobę. Średnia dawka buprenorfiny w preparacie łączonym stosowana przez okres 1 roku wynosiła 8 mg na dobę.	Okres leczenia: 12 miesięcy. Okres obserwacji: 12 miesięcy. Oceniane punkty końcowe
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji • 13 uczestników utracono z badania (13,8%)*	<ul style="list-style-type: none"> • skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo zmiany leczenia substytucyjnego z metadonu lub buprenorfiny na preparat łączony buprenorfina/ nalokson w ośrodku podstawowej opieki zdrowotnej.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • uzależnienie od opioidów, • wcześniejsze leczenie substytucyjne za pomocą metadonu lub buprenorfiny, • pisemna zgoda na udział w badaniu. 		• brak danych
Komentarz i ograniczenia badania		
Obserwacyjne badanie bez grupy kontrolnej, prospektywne, opisowe; w sumie 13 uczestników utracono z badania: 7 osób ze względu na wykluczenie z programu leczenia, 7 osób zostało wypisanych z ośrodka, a 1 osoba zmarła (zgon nie był związany z zastosowanym leczeniem).		

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 391. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów – II linia leczenia [139].

Analizowany parametr		Grupa badana Buprenorfina/nalokson N=78
Czas trwania uzależnienia (lata), średnia		13,35
Płeć, n (%)	Mężczyźni	70 (89,7)
	Heroina	9 (11,50)
Stosowane substancje uzależniające, n (%)	Heroina + kokaina	63 (80,70)

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



	Heroina + alkohol	1 (1,20)
	Heroina + kokaina + benzodiazepiny	1 (1,20)
	Heroina + kokaina + kanabinoidy	1 (1,20)
	Heroina + kanabinoidy	3 (3,80)
Wykształcenie, n (%)	Podstawowe	4 (5,13)
	Średnie niepełne	53 (67,95)
	Średnie	18 (23,08)
	Wyższe	2 (2,56)
Stan zawodowy, n (%)	Zatrudniony	40 (51,00)
	Bezrobotny	17 (22,00)
	Zatrudniony tymczasowo	19 (24,00)
	W trakcie nauki	2 (3,00)
Stan cywilny, n (%)	Małżeństwo	20 (25,64)
	Związek partnerski	8 (10,26)
	Separacja	6 (7,69)
	Panna/kawaler	44 (56,41)

Tabela 392. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów – II linia leczenia [140].

[140] Montesano et al. 2010		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Obserwacyjne, bez grupy kontrolnej, prospektywne, opisowe, jednośrodkowe, podtyp IVB. Ośrodki: 1 ośrodek we Włoszech. Ocena w skali GRADE: niska. Sponsor: Drug Addiction Service, U.O.C. SerT Soverato, Azienda Sanitaria Provinciale, Catanzaro oraz Schering Plough, Essex Italy.	Dorosłe osoby uzależnione od opioidów, poddawane uprzednio terapii buprenorfiną przez okres 6-21 miesięcy w ramach leczenia substytucyjnego. Liczebność grup: <i>Zarejestrowani N=51.</i> Grupa badana: produkt łączony buprenorfina/nalokson, N=51. Schemat podania: Uczestnicy otrzymywali preparat łączony buprenorfina/nalokson w postaci tabletki podjęzykowej przez okres 6 miesięcy. Średnia dobową dawką buprenorfiny w preparacie łączonym wynosiła 16 mg (zakres: 2-24 mg na dobę).	Okres leczenia: 6 miesięcy. Okres obserwacji: 6 miesięcy.
		Oceniane punkty końcowe <ul style="list-style-type: none"> skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo zmiany leczenia substytucyjnego z terapii buprenorfiną na preparat łączony buprenorfina/nalokson.
Osoby utracone z okresu badania i obserwacji <ul style="list-style-type: none"> 8 uczestników (15,7%)* 		
Kryteria włączenia <ul style="list-style-type: none"> uzależnienie od opioidów, wcześniejsze leczenie substytucyjne za pomocą buprenorfiny, pisemna zgoda na udział w badaniu. 		Kryteria wykluczenia <ul style="list-style-type: none"> brak danych
Komentarz i ograniczenia badania Obserwacyjne badanie bez grupy kontrolnej, prospektywne, opisowe, w sumie 8 uczestników utracono z badania: z 7 uczestnikami nie było kontaktu, a 1 osoba zmarła w czasie trwania badania z przyczyn niezwiązanych z zastosowanym leczeniem.		

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 393. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów – II linia leczenia [140].

Analizowany parametr		Grupa badana Buprenorfina/nalokson N=43
Wiek (lata), średnia (zakres)		35 (23-43)
Płeć, n (%)	Mężczyźni	41 (95)
Czas trwania uzależnienia (lata), średnia (zakres)		7 (2-14)
Stosowanie innych substancji uzależniających, n (%)	Kokaina	2 (5)
	Benzodiazepiny	4 (9)
	Kanabinoidy	4 (9)
	Alkohol	2 (5)
Stan zawodowy, n (%)	Bezrobotny	18 (42)
	Własna działalność (samozatrudnienie)	7 (16)
	Pracownik biurowy	1 (2)
	Pracownik fizyczny	12 (28)
	Przedsiębiorca	1 (2)
	Absolwent	2 (5)
	Uczeń szkoły średniej	2 (5)

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 394. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [141].

[141] Badanie NCT00723749		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Prospektywne, obserwacyjne, post-marketingowe, bez grupy kontrolnej, opisowe, wieloośrodkowe, podtyp badania: IVB. Ośrodki: 70 ośrodków w Niemczech. Ocena w skali GRADE: niska. Sponsor: Reckitt Benckiser Pharmaceuticals, Inc.	Osoby dorosłe i młodzież (≥ 15 lat) uzależnieni od opioidów, poddawani leczeniu substytucyjnemu za pomocą buprenorfiny lub innych preparatów przez okres co najmniej 6 miesięcy, ze wskazaniem do zmiany terapii na preparat zawierający połączenie buprenorfiny z naloksonem. Liczebność grup: Zarejestrowano $N=384$ Grupa badana: produkt łączony buprenorfina/nalokson, $N=345$. Schemat podania: Tabletki podjęzykowe zawierające połączenie buprenorfiny z naloksonem w proporcji 4:1. Średnia dobową dawką buprenorfiny wynosiła $9,2 \pm 5,1$ mg w dniu 1. oraz $7,7 \pm 4,4$ mg w dniu ostatniej analizy w produkcie łączonym.	Okres leczenia: 12 miesięcy. Okres obserwacji: 12 miesięcy. Oceniane punkty końcowe <ul style="list-style-type: none"> • odsetek uczestników kontynuujących ambulatoryjne leczenie substytucyjne w okresie 12 miesięcy od jego rozpoczęcia (ang. <i>retention rate</i>), • średnia dawka buprenorfiny przyjmowana w postaci preparatu łączonego (buprenorfina/nalokson), • liczba recept wypisanych na produkt łączony buprenorfina/nalokson, • nasilenie głodu narkotykowego, • profil bezpieczeństwa.
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	
	• $N=163$ uczestników utracono z badania ($47,2\%$)*	
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • osoby w wieku ≥ 15 lat z uzależnieniem od opioidów, które wyraziły zgodę na leczenie substytucyjne, z uwzględnieniem medycznych, społecznych i psychoterapeutycznych pomiarów w trakcie badania, • pod uwagę wzięto również wskazania i przeciwwskazania dotyczące stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson). 		<ul style="list-style-type: none"> • zgodne z przeciwwskazaniami dotyczącymi stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson), • jednocześnie występujący ostry alkoholizm, majaczenie drżenne (<i>delirium tremens</i>), • ciężka niewydolność oddechowa lub ciężka niewydolność wątroby.
Komentarz i ograniczenia badania		
Obserwacyjne badanie post-marketingowe, bez grupy kontrolnej, opisowe, prospektywne, które zostało zakończone (grudzień 2010 rok), ale pozostaje nieopublikowane; dane dotyczące 39 uczestników zostały wykluczone z analizy z powodu: wycofania zgody lekarza na udział uczestnika w badaniu, rezygnację uczestnika z dalszego leczenia lub brak dostępu do pełnej dokumentacji po zakończeniu badania, 163 uczestników nie ukończyło udziału w badaniu.		

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 395. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [141].

Analizowany parametr		Grupa badana Buprenorfina/nalokson $N=345$
Wiek (lata), średnia \pm SD		35,2 \pm 8,9
Płeć, n (%)	Kobiety	81 (23,5)*
	Mężczyźni	264 (76,5)*

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 396. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [142].

[142] Sullivan et al. 2005		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Przekrojowa analiza oparta na wynikach badania RCT z zastosowaniem połączenia buprenorfiny z naloksonem w ramach praktyki klinicznej z zastosowaniem metadonu w ramach programu leczenia uzależnienia, retrospektywna, wieloośrodkowa, podtyp IVC. Ośrodki: 1 ośrodek (badanie RCT) oraz ośrodki odwykowe realizujące program leczenia metadonem w Stanach Zjednoczonych. Ocena w skali GRADE: niska.	Dorosłe osoby (≥ 18 lat) uzależnione od opioidów. Liczebność grup: Zarejestrowani $N=190$ Grupa badana: produkt łączony buprenorfina/nalokson, $N=96$ Grupa kontrolna: metadon, $N=94$. Schemat podania: Brak danych.	Okres leczenia: 26 tygodni w ramach ośrodka podstawowej opieki zdrowotnej, 6 miesięcy w ramach programu leczenia uzależnienia od opioidów. Okres obserwacji: 26 tygodni w ramach ośrodka podstawowej opieki zdrowotnej, 6 miesięcy w ramach programu leczenia uzależnienia od opioidów.
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	
	Oceniane punkty końcowe <ul style="list-style-type: none"> • stosowanie narkotyków, • wcześniejsze leczenie metadonem, • stosowanie zakazanych substancji w ciągu ostatnich 30 dni w grupie uczestników leczących się z uzależnienia w ramach praktyki klinicznej lub wyboru narkotyku w grupie leczonej w 	

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



<p>Sponsor: National Institute on Drug Abuse Physician Scientist Award, Robert Wood Johnson Foundation Generalist Physician Faculty Scholar.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • brak danych 	<p>ramach programu terapii uzależnień od opioidów,</p> <ul style="list-style-type: none"> • informowanie przez uczestników badania o zapaleniu wątroby typu B lub C oraz o wynikach laboratoryjnych dotyczących obecności przeciwciał skierowanych przeciw antygenom powierzchniowym wirusa zapalenia wątroby typu B lub przeciw antygenom wirusa zapalenia wątroby typu B, • ocena próbek moczu pod kątem obecności opioidów i kokainy.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<p>Leczenie w ośrodku podstawowej opieki zdrowotnej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek co najmniej 18 lat, • spełnienie kryteriów DSM-IV dotyczących uzależnienia od opioidów, • pozytywny wynik testu toksykologicznego próbki moczu na obecność opioidów, • spełnienie kryteriów FDA dotyczących leczenia podtrzymującego metadonem, • brak uzależnienia od alkoholu, benzodiazepin lub środków uspokajających, • brak ciężkiej choroby lub zaburzeń psychicznych, • znajomość języka angielskiego, • zgoda na stosowanie środków antykoncepcyjnych, • zgoda na udział w badaniu, <p>program leczenia uzależnienia od opioidów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek co najmniej 18 lat, • spełnienie kryteriów FDA dotyczących leczenia podtrzymującego metadonem: uzależnienie od opioidów przez co najmniej 1 rok, z wyjątkiem kryteriów dotyczących: wypuszczenia na wolność, ciąży i wcześniejszego leczenia uzależnienia od opioidów. 		<ul style="list-style-type: none"> • brak danych
Komentarz i ograniczenia badania		
<p>Analiza przekrojowa obejmująca badanie RCT (brak opisu metody randomizacji), otwarte oraz badanie non-RCT; grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji), z wyjątkiem płci, okresu stosowania opioidów, stosowania dożylnego narkotyków i wcześniejszego stosowania metadonu; brak danych ilu uczestników utracono z badania.</p> <p>Badanie, w którym porównywano populację osób uzależnionych od opioidów i włączonych do randomizowanego badania klinicznego dotyczącego leczenia preparatem łączonym buprenorfina/nalokson w klinice podstawowej opieki zdrowotnej (ang. <i>Primary Care Clinic</i>; PCC) względem osób włączonych w tym samym czasie do lokalnego programu leczenia odwykowego (ang. <i>Opioid Treatment Program</i>; OTP).</p>		

Tabela 397. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [142].

Analizowany parametr		Grupa badana Buprenorfina/nalokson N=96	Grupa kontrolna Metadon N=94
Wiek (lata), średnia (zakres)		38 (18; 57)	37 (19; 57)
Płeć, n (%)	Kobiety	22 (23)*	42 (45)*
	Mężczyźni [^]	74 (77)	52 (55)
Rasa, n (%)	Biała	65 (68)	65 (69)
	Inna	31 (32)*	29 (31)*
Zatrudnieni na pełen etat, n (%)[^]		43 (46)	14 (15)
Średnie wykształcenie lub wyższe, n (%)		70 (75) ^{^^}	67 (73)
Heroina jako główny narkotyk, n (%)		90 (94)	85 (90)
Okres stosowania opioidów, średnia (zakres)[^]		10 (1; 34)	15 (2; 40)
Okres stosowania opioidów, n (%)	1-5 lat [^]	35 (38) ^{^^^}	14 (15)
	6-10 lat	24 (26) ^{^^^}	23 (24)
	Ponad 10 lat [^]	33 (36) ^{^^^}	57 (61)
Stosowanie dożylnych narkotyków, n (%)[^]		40 (44) ^{^^^}	56 (60)
Wcześniejsze stosowanie metadonu, n (%)[^]		44 (46)	56 (60)

* wartości obliczone przez autorów analizy. [^] istotne statystycznie (p<0,05) różnice między analizowanymi grupami. ^{^^} N=93 uczestników badania, ^{^^^} N=92 uczestników badania.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 398. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [143].

[114] Cunningham et al. 2008		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Obserwacyjne, bez grupy kontrolnej, opisowe, retrospektywne, jednoośrodkowe, opisowe, podtyp IVB. Ośrodki: 1 ośrodek w Stanach Zjednoczonych. Ocena w skali GRADE: niska. Sponsor: Health Resources and Services Administration, HIV/AIDS Bureau, Special Projects of National Significance, National Institutes of Health.	Dorosłe osoby uzależnione od opioidów. Liczebność grup: Zarejestrowani N=41 Grupa badana: produkt łączony buprenorfina/nalokson, N=41. Schemat podania: Dawkowanie buprenorfiny w preparacie łączonym buprenorfina/nalokson było modyfikowane zależnie od potrzeb uczestnika (mediana dawki w 1. dniu – 8 mg/dobę, w 7. dniu – 10 mg/dobę, w 90. dniu – 12 mg/dobę).	Okres leczenia: 90 dni (w tym 3 dni leczenia indukcyjnego i 4 dni ustalania dawkowania). Okres obserwacji: 90 dni.
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	Oceniane punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> 12 uczestników (29,3%)* 	<ul style="list-style-type: none"> odsetek uczestników kontynuujących leczenie (ang. <i>retention rate</i>) w czasie 90 dni od rozpoczęcia leczenia indukcyjnego.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> uzależnienie od opioidów zgodnie z kryteriami DSM-IV. 		<ul style="list-style-type: none"> ciąża, uzależnienie od alkoholu lub/i benzodiazepin według kryteriów DSM-IV, stężenie aminotransferaz wątrobowych w surowicy krwi 5-krotnie przekraczające górną granicę normy, myśli samobójcze, stosowanie metadonu w dawkach wyższych niż 30 mg/dobę w ramach leczenia podtrzymującego w czasie ostatnich 30 dni (kryterium to zostało zmienione na stosowanie metadonu w dawkach wyższych niż 60 mg/dobę w ramach leczenia podtrzymującego w czasie ostatnich 14 dni).
Komentarz i ograniczenia badania		
Badanie obserwacyjne, bez grupy kontrolnej, retrospektywne, przeprowadzone w oparciu o dane z rejestru medycznego 1 ośrodka klinicznego w Nowym Jorku, w trakcie leczenia utracono 12 uczestników.		

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 399. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [143].

Analizowany parametr		Grupa badana Buprenorfina/nalokson N=41
Wiek (lata), średnia ± SD		46,4 ± 8,7
Płeć, n (%)	Mężczyźni	29 (70,7)
	Kobiety	12 (29,3)
Rasa, n (%)	Latynoska	24 (58,5)
	Czarna	13 (31,7)
	Biała	4 (9,8)
Zatrudnieni, n (%)		17 (42,5)
Ubezpieczenie zdrowotne, n (%)	Państwowe	32 (78,1)
	Prywatne	8 (19,5)
	Brak	1 (2,4)
Źródła danych uczestników badania, n (%)	Ośrodki podstawowej opieki zdrowotnej	12 (29,3)
	Społeczne organizacje	8 (19,5)
	Inne ośrodki stowarzyszone w obrębie medycznego ośrodka akademickiego	7 (17,1)
	Samodzielne zgłoszenie się uczestnika	7 (17,1)
	Program leczenia podtrzymującego metadonem	4 (9,8)
	Inne	3 (7,3)
Stosowane substancje psychoaktywne w okresie 30 dni przed rozpoczęciem leczenia zgłaszane przez uczestnika, n (%)	Heroina	28 (70,0)
	Opioidowe leki przeciwbólowe nabyte legalnie (przepisane) lub nielegalnie	12 (30,0)
	Metadon nabyty nielegalnie	11 (29,0)
	Metadon przepisany przez lekarza w ramach leczenia odwykowego	11 (27,5)
	Kokaina/crack	17 (42,5)
Alkohol	9 (23,1)	
Przyjmowanie substancji uzależniających drogą dożylną, n (%)		22 (56,4)
Pozytywny test na obecność przeciwciał wirusowego zapalenia wątroby typu C, n (%)		21 (52,5)
Infekcja wirusem HIV, n (%)		13 (31,7)

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 400. Charakterystyka badania obserwacyjnego dotyczącego zastosowania produktu łączonego buprenorfina/nalokson (Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [144]-[145].

[144] Zah et al. 2011, [145] Zah et al. 2011 (abstrakty)		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Retrospektywne badanie obserwacyjne, bez grupy kontrolnej, opisowe, jednośrodkowe, podtyp IVB. <u>Ośrodek:</u> 1 ośrodek w Stanów Zjednoczonych. Ocena w skali GRADE: niska. Sponsor: Reckitt Benckiser.	Osoby uzależnione od opioidów, poddane terapii substytucyjnej. Liczebność: Włączeni do badania uczestnicy zostali zidentyfikowani w bazie ubezpieczeń. Pierwotnie zidentyfikowana 6 868 osób, z których 42,4% przyjmowało produkt łączony buprenorfina/nalokson w krótkim okresie czasu i zostało wykluczonych z badania. Z pozostałych 3 955 osób 1 287 kontynuowało terapię przez co najmniej 1 rok. Schemat podania: Połączenie buprenorfiny z naloksonem (brak danych dotyczących dawkowania leku). <u>Interwencje dodatkowe:</u> brak danych.	<u>Okres leczenia:</u> co najmniej 1 rok. <u>Okres obserwacji:</u> co najmniej 1 rok.
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	Oceniane punkty końcowe
	Brak danych.	<ul style="list-style-type: none"> ryzyko rezygnacji z kontynuowania terapii produktem łączonym buprenorfina/nalokson, czas trwania terapii produktem łączonym buprenorfina/nalokson, odsetek uczestników kontynuujących udział w terapii produktem łączonym buprenorfina/nalokson w okresie 12 miesięcy, koszty związane z terapią trwającą 12 miesięcy.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> osoby, które złożyły co najmniej dwa kolejne wnioski o refundację terapii substytucyjnej z zastosowaniem połączenia buprenorfiny z naloksonem w odstępie 30 dni, wcześniej nieleczeni buprenorfina, dostarczenie recepty na produkt łączony buprenorfina/nalokson w okresie od 1. maja 2006 do 30. października 2008 roku, co najmniej 6 miesięcy stosowania produktu łączonego, nie przyjmowanie produktu łączonego buprenorfina/nalokson w okresie 3 miesięcy przed wyznaczoną datą, nie przyjmowanie buprenorfiny w okresie od 3 miesięcy do 14 dni przed wyznaczoną datą, dostarczenie co najmniej 1 recepty na produkt łączony buprenorfina/nalokson w okresie 30-75 dni po wyznaczonej dacie. 		<ul style="list-style-type: none"> krótkotrwale stosowanie produktu łączonego buprenorfina/nalokson.
Komentarz i ograniczenia badania		
Retrospektywne badanie obserwacyjne, w którym nie przedstawiono dokładnych danych dotyczących rezygnacji z udziału w badaniu, okresu leczenia oraz obserwacji. Brak poszczególnych informacji ma związek z faktem, iż niniejsza charakterystyka badania powstała w oparciu o doniesienia konferencyjne.		

Tabela 401. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [144]-[145].

Analizowany parametr		Grupa badana Buprenorfina/nalokson N=1 287	
		Przerwanie terapii przed upływem 12 miesięcy N=603	Kontynuowanie terapii w okresie 12 miesięcy N=684
Wiek (lata), średnia (SD)		36,9 (12,2)	37,3 (11,0)
Płeć, n (%)	Mężczyźni*	380 (63,02)	446 (65,20)
	Kobiety	223 (36,98)	238 (34,80)
Wcześniejsze leczenie opioidami przepisywanymi na receptę, n (%)		381 (63,18)	467 (68,27)
Wysokość wskaźnika Charlson schorzeń współistniejących przy włączeniu do badania, średnia (SD)		0,44 (1,14)	0,45 (1,01)
Rodzaj ubezpieczenia, n (%)	Exclusive Provider Organisation	74 (12,27)	81 (11,84)
	Health Maintenance Organisation	67 (11,11)	82 (11,99)
	Point-Of Service	409 (67,83)	459 (67,11)
	Preferred Provider Organisation/ Individualne/ Inne	53 (8,80)	62 (9,07)
Koszty terapii, średnia (SD)	Koszty leczenia w okresie ponad 6 miesięcy przed włączeniem do badania	17 645,5 (36 487,4)	15 046,6 (27 938,5)
	Procent odpłatności (za produkt łączony buprenorfina/nalokson)	0,42 (0,37)	0,43 (0,40)

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 402. Charakterystyka retrospektywnego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [146].

[146] Neumann et al. 2013		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Badanie retrospektywne, bez grupy kontrolnej, jednośrodkowe, podtyp IVC. Ośrodki: Jednośrodkowe (1 ośrodek w Stanach Zjednoczonych). Ocena w skali GRADE: niska. Sponsor: brak.	Dorosli uczestnicy uzależnieni od opioidów. Liczebność grup: <i>Włączeni do badania N=356</i> Grupa badana: produkt łączony buprenorfina/nalokson, leczenie w ośrodku podstawowej opieki zdrowotnej. Schemat podania: Buprenorfina w produkcie łączonym buprenorfina/nalokson w dawce 4-32 mg/dobę, większość uczestników przyjmowała dawki wynoszące 12-16 mg/dobę. Dawka początkowa wyniosła 4 mg/dobę, w razie konieczności zwiększano ją o 2 mg po 2-4 godzinach. Dawkowanie produktu łączonego buprenorfina/nalokson wyniosło 8 mg/dobę/ 2 mg/dobę 1. dnia, 12 mg/dobę/ 3 mg/dobę 2. dnia, 16 mg/dobę/ 4 mg/dobę 3. dnia i w kolejnych dniach. Dawkę dostosowywano do indywidualnych potrzeb uczestników.	Okres leczenia: 6 miesięcy. Okres obserwacji: 6 miesięcy. Oceniane punkty końcowe
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	<ul style="list-style-type: none"> ukończenie leczenia trwającego ≥6 miesięcy, ocena charakterystyki uczestników, którzy ukończyli leczenie produktem łączonym buprenorfina/nalokson w ośrodku podstawowej opieki zdrowotnej i porównanie z uczestnikami, którzy nie ukończyli leczenia.
	<ul style="list-style-type: none"> nie utracono żadnego uczestnika w trakcie badania. 	
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> uzależnienie od opioidów zdiagnozowane w oparciu o kryteria DSM-IV-TR i chęć leczenia z zastosowaniem buprenorfiny, wiek 16-70 lat, leczenie ambulatoryjne w ośrodku podstawowej opieki zdrowotnej i jego zakończenie w okresie od stycznia 2008 do maja 2012 roku. 		<ul style="list-style-type: none"> brak.
Komentarz i ograniczenia badania		
Badanie retrospektywne, bez grupy kontrolnej; nie utracono żadnego uczestnika z badania.		

Tabela 403. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w retrospektywnym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [146].

Analizowany parametr		Grupa badana Buprenorfina/nalokson N=356
Wiek (lata), średnia (SD)		33,91 (11,7)
Płeć – mężczyźni, n (%)		187 (52,5)
Rasa, n (%)	Biała	261 (79,6)
	Afroamerykanie	35 (10,7)
Stan cywilny n (%)	Wolny	232 (66,9)
	Zamężne/żonaci	69 (19,9)
	Rozwiedzeni/wdowy/wdowcy	46 (13,3)
Wykształcenie, n (%)	Niepełne średnie	81 (24,8)
	Średnie	140 (43,1)
	Niepełne wyższe/wyższe	104 (32,0)
Bezrobotni, n (%)		206 (59,9)
Wyroki skazujące, n (%)		152 (44,3)
Sprawy sądowe związane z narkotykami, n (%)		22 (6,3)
Zaburzenia psychiczne, n (%)		163 (45,8)
Uzależnienia u innych członków rodziny, n (%)		256 (77,3)
Wcześniejsze leczenie uzależnienia, n (%)		269 (78,2)
Uzależnienie od wielu substancji, n (%)		241 (71,3)
Trauma emocjonalna (np. przemoc fizyczna lub seksualna), n (%)		139 (39,9)
Trauma fizyczna (np. zranienie), n (%)		206 (57,9)
Droga nabywania opiatów, n (%)	Recepta	56 (18,0)
	Nielegalna	143 (46,0)
	Obie	112 (36,0)
Stosowanie opioidów przepisywanych na receptę, n (%)		233 (73,3)
Stosowanie heroiny, n (%)		88 (27,2)
Wiek, w którym rozpoczęto stosowanie opioidów (lata), średnia (SD)		23,92 (0,49)

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 404. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny w z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [147].

[147] Tanner et al. 2011		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Obserwacyjne, opisowe, podtyp IVC. Ośrodki: Ośrodki państwowej służby zdrowia (NHS) w prowincji Lanarkshire w Szkocji (brak danych ile ośrodków). Ocena w skali GRADE: niska. Sponsor: Brak danych.	Dorosłe osoby uzależnione od opioidów, poddawane kiedykolwiek terapii substytucyjnej. Liczebność grup: Zarejestrowani N=21 Grupa badana: produkt łączony buprenorfina/nalokson, N=19, Grupa kontrolna: metadon, N=20, (18 osób stosowało połączenie buprenorfiny z naloksonem oraz metadon, 2 osoby - tylko metadon, a 1 osoba - tylko połączenie buprenorfiny z naloksonem). Schemat podania: W trakcie przeprowadzania wywiadu, 5 osób otrzymywało metadon stosowany w średniej dawce wynoszącej 70 mg, a 5 osób otrzymywało połączenie buprenorfiny z naloksonem ze średnią dawką buprenorfiny wynoszącą 8 mg/dobę.	Okres leczenia: Brak danych. Okres obserwacji: Brak danych.
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji Nie dotyczy	Oceniane punkty końcowe <ul style="list-style-type: none"> • porównanie subiektywnych efektów działania połączenia buprenorfiny z naloksonem oraz metadonu stosowanych w ramach leczenia uzależnienia od opioidów.
	Kryteria włączenia <ul style="list-style-type: none"> • zgoda na udział w badaniu. 	Kryteria wykluczenia <ul style="list-style-type: none"> • brak danych
Komentarz i ograniczenia badania		
Badanie obserwacyjne, bez grupy kontrolnej, opisowe, oparte na relacjach osób stosujących leczenie substytucyjne.		

Tabela 405. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [147].

Parametr	Grupa badana Buprenorfina/nalokson lub metadon N=21
Wiek (lata), średnia (zakres)	35 (23 - 47)
Aktualne lub wcześniejsze leczenie produktem łączonym buprenorfina/nalokson i metadonem, n (%)	18 (85,7)*
Aktualne lub wcześniejsze leczenie tylko produktem łączonym buprenorfina/nalokson, n (%)	1 (4,8)*
Aktualne lub wcześniejsze leczenie tylko metadonem, n (%)	2 (9,5)*

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 406. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów – II linia leczenia [148].

[148] Simojoki et al. 2008			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
Obserwacyjne, bez grupy kontrolnej, wieloośrodkowe, retrospektywne, opisowe, podtyp IVB. Ośrodki: 5 ośrodków w Finlandii. Ocena w skali GRADE: niska. Sponsor: National Public Health Institute.	Dorosłe osoby uzależnione od opioidów, wcześniej leczone buprenorfiną. Liczebność grup: Zarejestrowani N=64 Grupa badana: produkt łączony buprenorfina/nalokson, N=64. Schemat podania: Połączenie buprenorfiny z naloksonem, 90,6% uczestników przyjmowało buprenorfinę w analizowanym połączeniu w takiej dawce jak podczas terapii buprenorfiną, czyli średnio 22 mg/dobę.	Okres leczenia: 4 tygodnie. Okres obserwacji: 4 miesiące (możliwość kontynuacji leczenia). Oceniane punkty końcowe <ul style="list-style-type: none"> • wysokość dawki buprenorfiny przed i po zamianie leków, • fizyczne objawy lub pozytywne wyniki testów toksykologicznych moczu wskazujące na nadużywanie lub niezgodne z zaleceniami stosowanie leku, • zadowolenie z leczenia, • częstość wizyt kontrolnych przed i po zamianie leków, • profil bezpieczeństwa. 	
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji <ul style="list-style-type: none"> • 4 uczestników utracono z badania (6,3%)* 	Kryteria włączenia <ul style="list-style-type: none"> • uzależnienie od opioidów (zgodnie z klasyfikacją chorób ICD-10), • wiek ≥ 18 lat, • ustabilizowany stan zdrowia w czasie stosowania terapii buprenorfiną przez co najmniej 1 miesiąc, • stosowana dawka buprenorfiny wynosiła co najmniej 12 mg/dobę, • zmiana lub próba zmiany leczenia z buprenorfiny na buprenorfinę/nalokson. 	Kryteria wykluczenia <ul style="list-style-type: none"> • brak danych
	• 4 uczestników utracono z badania (6,3%)*		

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Komentarz i ograniczenia badania
Badanie obserwacyjne, opisowe, retrospektywne bez grupy kontrolnej; 4 uczestników utracono z badania: 1 osoba zrezygnowała z dalszej terapii substytucyjnej, a 3 kolejnych powróciło do poprzedniej terapii buprenorfiną, w tym: 1 osoba z powodu wystąpienia działań niepożądanych, a 2 pozostałe z powodu niestosowania się do zaleceń lekarskich.

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 407. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów – II linia leczenia [148].

Analizowany parametr	Grupa badana Buprenorfina/nalokson N=64
Wiek (lata), średnia \pm SD	29,9 \pm 7
Płeć: mężczyźni, n (%)	52 (81,3)*
Czas stosowania heroiny(miesiące), średnia \pm SD	72,2 \pm 94,2
Czas trwania terapii buprenorfiną (dni), średnia \pm SD	63,3 \pm 36,3
Dobowa dawka buprenorfiny (mg), średnia \pm SD	22,9 \pm 5,4

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 408. Charakterystyka opisu przypadków dotyczących zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opiatów [149].

[149] Bruce et al. 2007		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Opis przypadków. Podtyp badania: IVD. Ośrodki: Ośrodki kliniczne w Stanach Zjednoczonych. Ocena w skali GRADE: niska. Sponsor: National Institute on Drug Abuse, Substance Abuse and Mental Health Services Administration.	4 osoby z uzależnieniem od opiatów, zakwalifikowane do leczenia substytucyjnego z jednoczesnym rozpoznaniem ostrego, wirusowego zapalenia wątroby typu C.	Okres leczenia: Brak danych. Okres obserwacji: Brak danych.
	Liczebność grup: Grupa badana: produkt łączony buprenorfina/nalokson, N=4 Schemat podania: Brak danych dotyczących dawkowania połączenia buprenorfiny z naloksonem.	Oceniane punkty końcowe • zmiany aktywności aminotransferaz wątrobowych (alaninowej i/lub asparaginianowej) w trakcie leczenia substytucyjnego za pomocą połączenia buprenorfiny z naloksonem.
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji Nie dotyczy	
Kryteria włączenia • nie dotyczy		Kryteria wykluczenia • nie dotyczy
Komentarz i ograniczenia badania Opis 4 przypadków osób uzależnionych od opiatów i z ostrym zapaleniem wątroby typu C.		

Tabela 409. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opiatów [149].

Parametr	Pacjent 1	Pacjent 2	Pacjent 3	Pacjent 4
Wiek, lata	25	29	24	23
Płeć	mężczyzna	kobieta	mężczyzna	kobieta
Rasa	kaukaska	kaukaska	kaukaska	kaukaska

Tabela 410. Charakterystyka opisu przypadku dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [150].

[150] DeMaria et al. 2008		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Opis przypadku. Podtyp badania: IVD. Ośrodki: 1 ośrodek w Stanach Zjednoczonych. Ocena w skali GRADE: niska. Sponsor: Brak danych.	23-letni student rasy białej uzależniony od oksykodonu, poddany terapii substytucyjnej za pomocą połączenia buprenorfiny z naloksonem.	Okres leczenia: 6 miesięcy (leczenie jest kontynuowane). Okres obserwacji: 6 miesięcy (leczenie jest kontynuowane).
	Liczebność grup: Grupa badana: produkt łączony buprenorfina/nalokson, N=1 Schemat podania: Stosowana początkowo dawka buprenorfiny w preparacie łączonym wynosiła 8 mg/dobę, następnie została zredukowana do 4 mg/dobę + 1 mg/dobę naloksonu.	Oceniane punkty końcowe • efektywność kliniczna w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od oksykodonu za pomocą połączenia buprenorfiny z naloksonem.
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji Nie dotyczy	
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



• nie dotyczy	• nie dotyczy
Komentarz i ograniczenia badania	
Opis 1 przypadku osoby uzależnionej od oksykodonu i leczonej substytucyjnie za pomocą produktu łączonego buprenorfina/nalokson.	

W publikacji [150] nie przedstawiono szczegółowej charakterystyki pacjenta, poza informacjami przedstawionymi w powyższej tabeli.

Tabela 411. Charakterystyka opisu przypadku dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opiatów [151].

[151] Martin 2011		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Opis przypadku. Podtyp badania: IVD. Ośrodki: 1 ośrodek w Stanach Zjednoczonych. Ocena w skali GRADE: niska. Sponsor: Brak danych.	26-letnia kobieta lecząca się z powodu uzależnienia od opiatów, przyjęta na oddział ratunkowy z objawami infekcji górnych dróg oddechowych, gdzie zastosowała bez wiedzy lekarza połączenie buprenorfiny z naloksonem, a następnie z powodu pobudzenia otrzymała lorazepam. Liczebność grup: Grupa badana: produkt łączony buprenorfina/nalokson, N=1. Schemat podania: Brak danych dotyczących zastosowanej dawki połączenia buprenorfiny z naloksonem.	Okres leczenia: Brak danych. Okres obserwacji: Brak danych.
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	• interakcja między połączeniem buprenorfiny z naloksonem i lorazepamem.
	Nie dotyczy	
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
• nie dotyczy		• nie dotyczy
Komentarz i ograniczenia badania		
Opis 1 przypadku osoby leczonej substytucyjnie połączeniem buprenorfiny z naloksonem, u której doszło do interakcji z lorazepamem.		

W publikacji [151] nie przedstawiono szczegółowej charakterystyki pacjentki, poza informacjami przedstawionymi w powyższej tabeli.

Tabela 412. Charakterystyka opisu przypadków dotyczących zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [152].

[152] Ritvo et al. 2007		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Opis przypadków. Podtyp badania: IVD. Ośrodki: 2 ośrodki w Stanach Zjednoczonych. Ocena w skali GRADE: niska. Sponsor: Brak danych.	2 pacjentki uzależnione od tramadolu, poddane terapii substytucyjnej za pomocą połączenia buprenorfiny z naloksonem. Liczebność grup: Grupa badana: produkt łączony buprenorfina/nalokson, N=2. Schemat podania: Maksymalna dobową dawką połączenia buprenorfiny z naloksonem wynosiła 32 mg/8 mg, potem została zmniejszona do 8 mg/2 mg na dobę u 1 osoby.	Okres leczenia: 4 miesiące u 1 osoby, 28 miesięcy u 2. osoby. Okres obserwacji: 4 miesiące u 1 osoby, 28 miesięcy u 2. osoby.
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	• stopień łagodzenia objawów odstawienia tramadolu.
	Nie dotyczy	
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
• nie dotyczy		• nie dotyczy
Komentarz i ograniczenia badania		
Opis 2 przypadków osób uzależnionych od tramadolu, leczonych substytucyjnie połączeniem buprenorfiny z naloksonem.		

W publikacji [152] nie przedstawiono szczegółowej charakterystyki osób, poza informacjami przedstawionymi w powyższej tabeli.

Tabela 413. Charakterystyka opisu przypadków dotyczących zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [153].

[153] Varma et al. 2011		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Opis przypadku. Podtyp badania: IVD. Ośrodki: 1 ośrodek w Stanach Zjednoczonych. Ocena w skali GRADE: niska. Sponsor: Brak danych.	Dwóch mężczyzn w wieku 53 i 55 lat uzależnionych od opioidów od 40 lat, u których wystąpiły problemy z oddawaniem moczu, leczonych połączeniem buprenorfiny z naloksonem. Liczebność grup: Grupa badana: produkt łączony buprenorfina/nalokson, N=2. Schemat podania: Pacjent A otrzymywał połączenie buprenorfiny z naloksonem w dawce 8 mg/2 mg na dobę, którą potem zredukowano do 4 mg/1 mg oraz 25 mg/dobę betanecholu. Pacjent B otrzymywał buprenorfinę w połączeniu buprenorfiny z naloksonem w dawce 16 mg/dobę oraz 25 mg/dobę betanecholu i dokusat (brak danych dotyczących dawki).	Okres leczenia: Brak danych. Okres obserwacji: Brak danych.
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	• leczenie problemów z oddawaniem moczu związanych z terapią za pomocą połączenia buprenorfiny z naloksonem.
	Nie dotyczy	

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Nie dotyczy	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
• nie dotyczy	• nie dotyczy
Komentarz i ograniczenia badania	
Opis 2 przypadków osób leczonych połączeniem buprenorfiny z naloksonem w związku z uzależnieniem od opioidów, u których wystąpiły problemy z oddawaniem moczu.	

W publikacji [153] nie przedstawiono szczegółowej charakterystyki osób, poza informacjami przedstawionymi w powyższej tabeli.

Tabela 414. Charakterystyka opisu przypadku dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [154].

[154] Isenberg et al. 2008		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Opis przypadku. Podtyp badania: IVD. Ośrodki: 1 ośrodek w Stanach Zjednoczonych. Ocena w skali GRADE: niska. Sponsor: Brak danych.	54-letni mężczyzna, u którego jednorazowe zastosowanie połączenia buprenorfiny z naloksonem wywołało ciężki zespół serotoninowy. Liczebność grup: Grupa badana: produkt łączony buprenorfina/nalokson, N=1. Schemat podania: Brak danych dotyczących zastosowanej dawki połączenia buprenorfiny z naloksonem.	Okres leczenia: przyjęcie pojedynczej dawki połączenia buprenorfiny z naloksonem. Okres obserwacji: przyjęcie pojedynczej dawki połączenia buprenorfiny z naloksonem.
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	Oceniane punkty końcowe
	Nie dotyczy	• leczenie ciężkiego zespołu serotoninowego wywołanego zastosowaniem połączenia buprenorfiny z naloksonem bez wskazań terapeutycznych.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
• nie dotyczy		• nie dotyczy
Komentarz i ograniczenia badania		
Opis 1 przypadku osoby, która zastosowała jednorazowo połączenie buprenorfiny z naloksonem bez wskazań terapeutycznych.		

W publikacji [154] nie przedstawiono szczegółowej charakterystyki pacjenta, poza informacjami przedstawionymi w powyższej tabeli.

Tabela 415. Charakterystyka opisu przypadku dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [155].

[155] Welsh et al. 2008		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Opis przypadku. Podtyp badania: IVD. Ośrodki: 1 ośrodek w Stanach Zjednoczonych. Ocena w skali GRADE: niska. Sponsor: Brak danych.	24-letni mężczyzna, któremu przypadkowo podano połączenie buprenorfiny z naloksonem w momencie przedawkowania heroiny. Liczebność grup: Grupa badana: produkt łączony buprenorfina/nalokson, N=1. Schemat podania: Zastosowana jednorazowa dawka połączenia buprenorfiny z naloksonem wyniosła 8 mg/2 mg.	Okres leczenia: 1-razowe podanie połączenia buprenorfiny z naloksonem. Okres obserwacji: 1-razowe podanie połączenia buprenorfiny z naloksonem.
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	Oceniane punkty końcowe
	Nie dotyczy	• ustąpienie objawów przedawkowania heroiny po zastosowaniu jednorazowej dawki połączenia buprenorfiny z naloksonem.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
• nie dotyczy		• nie dotyczy
Komentarz i ograniczenia badania		
Opis 1 przypadku ustąpienie objawów przedawkowania heroiny po zastosowaniu jednorazowej dawki połączenia buprenorfiny z naloksonem.		

W publikacji [155] nie przedstawiono szczegółowej charakterystyki pacjenta, poza informacjami przedstawionymi w powyższej tabeli.

Tabela 416. Charakterystyka opisu przypadku dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [156].

[156] Schwarz et al. 2007		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Opis przypadku. Podtyp badania: IVD. Ośrodki: 1 ośrodek w Stanach Zjednoczonych. Ocena w skali GRADE: niska. Sponsor: Brak danych.	2-letni zdrowy chłopiec, który przypadkowo włożył do jamy ustnej tabletkę produktu łączonego buprenorfina/nalokson. Liczebność grup: Grupa badana: produkt łączony buprenorfina/nalokson, N=1. Schemat podania: Zastosowana jednorazowa dawka połączenia buprenorfiny z naloksonem wyniosła 8 mg/2 mg.	Okres leczenia: 1-razowe zastosowanie połączenia buprenorfiny z naloksonem. Okres obserwacji: 1-razowe zastosowanie połączenia buprenorfiny z naloksonem.
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	Oceniane punkty końcowe
	Nie dotyczy	• leczenie zatrucia 2-letniego dziecka spowodowanego przez przypadkowe spożycie połączenia buprenorfiny z

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



		naloksonem.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
• nie dotyczy		• nie dotyczy
Komentarz i ograniczenia badania		
Opis 1 przypadku zatrucia 2-letniego dziecka spowodowanego przez przypadkowe spożycie połączenia buprenorfiny z naloksonem.		

W publikacji [156] nie przedstawiono szczegółowej charakterystyki pacjenta, poza informacjami przedstawionymi w powyższej tabeli.

Tabela 417. Charakterystyka opisu przypadku dotyczącego przypadkowego zatrucia produktem łączonym buprenorfina/nalokson (Suboxone®) u 13-miesięcznego chłopca [157].

[157] Kim et al. 2012		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Opis przypadku. Podtyp badania: IVD. Ośrodki: brak danych. Ocena w skali GRADE: niska. Sponsor: brak danych.	Zdrowy chłopiec w wieku 13 miesięcy, u którego stwierdzono zgon w wyniku przypadkowego zatrucia produktem łączonym buprenorfina/nalokson. Liczebność: N=1 Schemat podania: Połączenie buprenorfiny w dawce 8 mg/dobę z naloksonem w dawce 2 mg/dobę w postaci tabletki podjęzykowej, która dostała się do ust 13-miesięcznego chłopca, a następnie została z nich usunięta. <u>Interwencje dodatkowe:</u> nie dotyczy.	Okres leczenia: nie dotyczy. Okres obserwacji: nie dotyczy.
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	Oceniane punkty końcowe
	Nie dotyczy	<ul style="list-style-type: none"> ogólny stan kliniczny pacjenta, wyniki autopsji pacjenta, wyniki badania toksykologicznego próbki krwi, treści żołądkowej oraz moczu.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
• nie dotyczy		• nie dotyczy
Komentarz i ograniczenia badania		
Opis przypadku dotyczący wystąpienia zgonu 13-miesięcznego chłopca po nieumyślnym zatruciu produktem łączonym buprenorfina/nalokson w postaci tabletki podjęzykowej.		

Brak danych dotyczących charakterystyki pacjenta poza tymi uwzględnionymi w tabeli powyżej.

Tabela 418. Charakterystyka opisu przypadku dotyczącego wpływu stosowania produktu łączonego buprenorfina/nalokson (Suboxone®) na rozwój próchnicy u kobiety uzależnionej od opioidów [158].

[158] Suzuki et al. 2012		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Opis przypadku. Podtyp badania: IVD. Ośrodki: brak danych. Ocena w skali GRADE: niska. Sponsor: brak danych.	Kobieta w wieku 35 lat, rasy kaukaskiej, uzależniona od opioidów po terapii oksykodonem zastosowanym z powodu bólu pleców. Liczebność: N=1 Schemat podania: Buprenorfina w dawce 8 mg/dobę stosowanej 2 razy dziennie w produkcie łączonym buprenorfina/nalokson. <u>Interwencje dodatkowe:</u> brak.	Okres leczenia: 18 miesięcy. Okres obserwacji: brak danych.
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	Oceniane punkty końcowe
	Nie dotyczy	<ul style="list-style-type: none"> profil bezpieczeństwa (choroby jamy ustnej).
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
• nie dotyczy		• nie dotyczy
Komentarz i ograniczenia badania		
Opis przypadku dotyczący wpływu terapii połączeniem buprenorfiny z naloksonem na rozwój próchnicy u kobiety uzależnionej od opioidów po terapii oksykodonem zastosowanej z powodu bólu pleców.		

Brak danych dotyczących charakterystyki pacjentki poza tymi uwzględnionymi w tabeli powyżej.

Tabela 419. Charakterystyka opisów przypadków dotyczących nagłego przerwania terapii produktem łączonym buprenorfina/nalokson (Suboxone®) u osób uzależnionych od opioidów [159].

[159] Westermayer et al. 2012		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Opisy przypadków. Podtyp badania: IVD. Ośrodki: brak danych. Ocena w skali GRADE: niska.	Pacjenci płci męskiej (N=3) oraz płci żeńskiej (N=1) w wieku 25-63 lat. U 2 osób stwierdzono uzależnienie od opioidów w wyniku przyjmowania heroiny oraz innych substancji opioidowych, natomiast u pozostałych 2 osób stwierdzono jatrogenne uzależnienie od opioidów. U 3 osób opioidy zostały przepisane z powodu występowania silnego bólu, natomiast u 1 osoby leczenie opioidami rozpoczęto po	Okres leczenia: pacjent I: 15 miesięcy + 32 miesiące; pacjent II: kilka tygodni, pacjent III: 2 miesiące,

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Sponsor: brak danych.	operacji. Liczebność: N=4 Schemat podania: Wszystkie osoby przed rozpoczęciem stosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem skorzystały z innego leczenia uzależnienia, w tym różnego rodzaju programów pomocowych, specjalistycznych poradni, przyjmowały klonidynę lub metadon. Pacjent I przyjmował produkt łączony buprenorfina/nalokson w dobowej dawce 12 mg/ 3 mg. Pacjent II i pacjent III stosowali produkt łączony buprenorfina/nalokson w dobowej dawce 16 mg/ 4 mg. Pacjent IV stosował produkt łączony buprenorfina/nalokson w dobowej dawce 20 mg/ 5 mg. Interwencje dodatkowe: nie dotyczy.	pacjent IV: brak szczegółowych danych Okres obserwacji: nie dotyczy.
	Oceniane punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> ogólny stan kliniczny pacjenta, rodzaj i nasilenie objawów zespołu odstawienia.
Osoby utracone z okresu badania i obserwacji		
Nie dotyczy		
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
• nie dotyczy		• nie dotyczy
Komentarz i ograniczenia badania		
Opis przypadków wystąpienia objawów zespołu odstawienia po nagłym przerwaniu terapii produktem łączonym buprenorfina/nalokson u osób uzależnionych od opioidów.		

Brak danych dotyczących charakterystyki pacjentów poza tymi uwzględnionymi w tabeli powyżej.

Tabela 420. Charakterystyka opisu przypadku dotyczącego zastosowania produktu łączonego buprenorfina/nalokson (Suboxone®) po przedawkowaniu heroiny [160].

[160] Yokell et al. 2012		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Opis przypadku. Podtyp badania: IVD. Ośrodki: brak danych. Ocena w skali GRADE: niska. Sponsor: brak danych.	Kobieta w wieku około 25 lat, po przedawkowaniu heroiny. Liczebność: N=1 Schemat podania: Tabletka podjęzykowa produktu łączonego buprenorfina/nalokson w dawce 8 mg buprenorfiny, zakupiona nielegalnie, rozpuszczona w 1 mL wody i podana dożylnie. Interwencje dodatkowe: nie dotyczy.	Okres leczenia: nie dotyczy. Okres obserwacji: nie dotyczy.
	Oceniane punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> ogólny stan kobiety po przedawkowaniu heroiny.
Osoby utracone z okresu badania i obserwacji		
Nie dotyczy		
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
• nie dotyczy		• nie dotyczy
Komentarz i ograniczenia badania		
Opis przypadku zastosowania dożylnego produktu łączonego buprenorfina/nalokson w postaci rozpuszczonej tabletki podjęzykowej u kobiety po przedawkowaniu heroiny.		

Brak danych dotyczących charakterystyki pacjentki poza tymi uwzględnionymi w tabeli powyżej.

Tabela 421. Charakterystyka opisu przypadku dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [161].

[161] Edwards et al. 2014		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Opis przypadku. Podtyp badania: IVD. Ośrodki: brak danych. Ocena w skali GRADE: niska. Sponsor: brak danych.	Dorosły 49-letni mężczyzna uzależniony od opiatów i alkoholu. Liczebność grup: Grupa badana: produkt łączony buprenorfina/nalokson, N=1. Schemat podania: Buprenorfina w produkcie łączonym buprenorfina/nalokson w dawce początkowej 8 mg/dobę i zwiększonej do 12 mg/dobę 2. dnia.	Okres leczenia: około 4 dni. Okres obserwacji: około 4 dni.
	Oceniane punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> profil bezpieczeństwa
Osoby utracone z okresu badania i obserwacji		
• nie dotyczy.		
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
• nie dotyczy.		• nie dotyczy.
Komentarz i ograniczenia badania		
Opis przypadku, brak dokładnej charakterystyki wyjściowej uczestnika.		

Brak danych dotyczących charakterystyki pacjentki poza tymi uwzględnionymi w tabeli powyżej.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 422. Charakterystyka opisu przypadku dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [171].

[162] McCormick et al. 2013		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Opis przypadku. Podtyp badania: IVD. Ośrodki: brak danych. Ocena w skali GRADE: niska. Sponsor: brak danych.	Dorośli 50-letni mężczyzna uzależniony od opioidów z przewlekłym bólem i chorobą McArdle'a. Liczebność grup: Grupa badana: produkt łączony buprenorfina/nalokson, N=1. Schemat podania: Produkt łączony buprenorfina/nalokson (brak danych w jakiej dawce).	Okres leczenia: brak danych. Okres obserwacji: brak danych.
		Oceniane punkty końcowe
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	• profil bezpieczeństwa
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
• nie dotyczy.		• nie dotyczy.
Komentarz i ograniczenia badania		
Opis przypadku, brak dokładnej charakterystyki wyjściowej uczestnika.		

Brak danych dotyczących charakterystyki pacjentki poza tymi uwzględnionymi w tabeli powyżej.

Tabela 423. Charakterystyka opisu przypadku dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [172].

[172] Chudgar et al. 2014		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Opis przypadku. Podtyp badania: IVD. Ośrodki: brak danych. Ocena w skali GRADE: niska. Sponsor: brak danych.	Dorośli 23-letnia kobieta uzależniona od opioidów. Liczebność grup: Grupa badana: produkt łączony buprenorfina/nalokson, N=1. Schemat podania: Produkt łączony buprenorfina/nalokson (brak danych w jakiej dawce).	Okres leczenia: brak danych. Okres obserwacji: brak danych.
		Oceniane punkty końcowe
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	• profil bezpieczeństwa
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
• nie dotyczy.		• nie dotyczy.
Komentarz i ograniczenia badania		
Opis przypadku, brak dokładnej charakterystyki wyjściowej uczestnika.		

Brak danych dotyczących charakterystyki pacjentki poza tymi uwzględnionymi w tabeli powyżej.

Tabela 424. Charakterystyka randomizowanego badania dotyczącego zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [259].

[259] Harris et al. 2005		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
RCT, otwarte, wieloośrodkowe, (brak danych jakiego typu <i>superiority/non-inferiority</i>), podtyp badania IIA. Ośrodki: Ośrodki w Australii. Ocena w skali Jadad: 2/5 Ocena w skali GRADE: średnia. Sponsor: Victorian Government, Community Support Fund.	Dorośli pacjenci w wieku od 18 do 65 lat, uzależnieni od heroiny, poddani terapii substytucyjnej. Liczebność: <i>Zarejestrowani (populacja ITT) N=139</i> grupa badana: buprenorfina N=82, grupa kontrolna: metadon N=57. Schemat podania: Pacjentów poddano 12-miesięcznej terapii podtrzymującej z zastosowaniem metadonu lub buprenorfiny. Dawki leków były zgodne z ogólnie przyjętą praktyką lekarską i przepisywane przez doświadczonych lekarzy mających praktykę z terapiami uzależnień od heroiny, jak również dostosowane indywidualnie do potrzeb pacjenta w każdym z przypadków. <u>Interwencje dodatkowe:</u> nie dotyczy.	Okres leczenia: 12 miesięcy. Okres obserwacji: 12 miesięcy.
		Oceniane punkty końcowe
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	Brak danych.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> wiek od 18 do 65 lat, uzależnienie od heroiny, zdolność do podpisania zgody na udział w badaniu. 		<ul style="list-style-type: none"> poważne schorzenie medyczne lub choroba psychiczna, ciąża lub karmienie piersią, równoczesne uczestnictwo w innej terapii przeciwozależnieniowej.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Komentarz i ograniczenia badania

Brak opisu metody randomizacji, badanie otwarte, badanie jednoośrodkowe, mała liczebność pacjentów w poszczególnych grupach analizowanych w doświadczeniu.

Brak charakterystyki uczestników badania.

Tabela 425. Charakterystyka randomizowanego badania dotyczącego zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [260].

[260] Ahmadi 2003			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
<p>RCT, z podwójnym zamaskowaniem, jednoośrodkowe, w układzie równoległym, (brak danych jakiego typu <i>superiority/non-inferiority</i>), podtyp badania IIA.</p> <p>Ośrodki: 1 ośrodek w Iranie.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 3/5 Ocena w skali GRADE: średnia.</p> <p>Sponsor: Shiaz University of Medical Sciences.</p>	<p>Dorośli mężczyźni uzależnieni od heroiny, poddani terapii substytucyjnej, więźniowie z ośrodka więziennego w Iranie.</p> <p>Liczebność: <i>Zarejestrowani (populacja ITT) N=164</i> grupa badana: buprenorfina 1 mg N=41, grupa badana: buprenorfina 3 mg N=41, grupa badana: buprenorfina 8 mg N=41, grupa kontrolna: metadon N=41.</p> <p>Schemat podania: We wszystkich grupach zastosowano 18 tygodni leczenia podtrzymującego w terapii uzależnienia od heroiny. Pacjenci otrzymywali buprenorfinę w formie tabletek podjęzykowych w dawkach 1 g/dzień (grupa 1), 3 mg/dzień (grupa 2), lub 8 mg/dzień (grupa 3) oraz metadon w postaci tabletek w dawce 30 mg/dzień.</p> <p>Interwencje dodatkowe: nie dotyczy.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 18 tygodni. <u>Okres obserwacji:</u> 18 tygodni.</p> <p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> retencja w leczeniu (odsetek uczestników kontynuujących udział w badaniu). 	
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji		
	80/164 (48,8%*) uczestników utracono z badania ogółem, w grupie stosującej buprenorfinę 1 mg 29/41, w grupie stosującej buprenorfinę 3 mg 22/41, w grupie stosującej buprenorfinę 8 mg 13/41, w grupie stosującej metadon 16/41.		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> zdiagnozowane uzależnienie od opioidów według kryteriów DSM-IV, codzienne zażywanie heroiny przez minimum ostatnie 6 miesięcy, pleć męska, zgoda na udział w badaniu. 	<ul style="list-style-type: none"> poważna choroba w wywiadzie, uzależnienie od alkoholu, stosowanie metadonu, leków przeciwpadaczkowych lub neuroleptycznych w przebiegu ostatniego miesiąca, wynik >7 w skali ASI (Addiction Severity Index). 		
Komentarz i ograniczenia badania			
Brak opisu metody randomizacji, brak opisu metody zamaskowania, badanie jednoośrodkowe, mała liczebność pacjentów w poszczególnych grupach analizowanych w doświadczeniu.			

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Brak charakterystyki uczestników badania.

Tabela 426. Charakterystyka randomizowanego badania dotyczącego zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [261].

[261] Fisher et al. 1999			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
<p>RCT, otwarte, jednoośrodkowe, (brak danych jakiego typu <i>superiority/non-inferiority</i>), podtyp badania IIA.</p> <p>Ośrodki: 1 ośrodek w Austrii.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 2/5 Ocena w skali GRADE: średnia.</p> <p>Sponsor: brak danych.</p>	<p>Pacjenci w wieku 18-39 lat, uzależnieni od opioidów, poddani terapii substytucyjnej.</p> <p>Liczebność: <i>Zarejestrowani (populacja ITT) N=60</i> grupa badana: buprenorfina N=29, grupa kontrolna: metadon N=31.</p> <p>Schemat podania: We wszystkich grupach zastosowano 24 tygodnie leczenia podtrzymującego w terapii uzależnienia od opioidów. Leki podawano w dawkach zmiennych, uzależnionych od potrzeb pacjentów. Pacjenci otrzymywali buprenorfinę w formie tabletek podjęzykowych w dawkach od 2 do 8 mg/dzień (średnio 7,5 mg/dzień) lub metadon w postaci tabletek w dawce 20-80 mg/dzień (średnio 63 mg/dzień).</p> <p>Interwencje dodatkowe: nie dotyczy.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 24 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> 24 tygodnie.</p> <p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> retencja w leczeniu (odsetek uczestników kontynuujących udział w badaniu) zawartość opioidów, kokainy i benzodiazepin w moczu. 	
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji		
	27/60 (45%*) uczestników utracono z badania ogółem; w grupie stosującej buprenorfinę 18/29, a w grupie stosującej metadon 9/31.		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia		

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



<ul style="list-style-type: none"> • zdiagnozowane uzależnienie od opioidów według kryteriów DSM-IV, • wiek 18-45 lat, • zgoda na udział w badaniu. 	<ul style="list-style-type: none"> • uzależnienie od innych niż opioidy narkotyków (z wyjątkiem kanabinoidów), • ciąża, • pozytywny wynik obecności wirusa HIV, • poważna choroba w wywiadzie.
Komentarz i ograniczenia badania	
Brak opisu metody randomizacji, brak zamaskowania, badanie jednośrodkowe, mała liczebność pacjentów w poszczególnych grupach analizowanych w doświadczeniu.	

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 427. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [261].

Analizowany parametr		Grupa badana Buprenorfina	Grupa kontrolna Metadon
Płeć, n (%)	Kobiety	10 (34.5%)	9 (29%)
	Mężczyźni	19 (65.5%)	22 (71%)
Status rodzinny	Samotny	22 (75.9%)	23 (74.2%)
	W związku małżeńskim	3 (10.3%)	5 (16.1%)
	Rozwiedziony	4 (13.8%)	3 (9.7%)
Wykształcenie	Brak	1 (3.4%)	2 (6.5%)
	Szkoła podstawowa	16 (55.2%)	14 (45.2%)
	Profesjonalny trening	10 (34.5%)	12 (38.7%)
	Szkoła średnia	2 (6.9%)	3 (9.7%)

Tabela 428. Charakterystyka randomizowanego badania dotyczącego zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [262].

[262] Johnson et al. 1992			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
RCT, podwójnie zaślepienie, w grupach równoległych. Ośrodki: Brak danych. Ocena w skali Jadad: 3/5 Ocena w skali GRADE: średnia. Sponsor: brak danych.	Pacjenci w wieku 18-50 lat, uzależnieni od opioidów. Liczebność: <i>Zrandomizowani (populacja ITT) N=150</i> grupa badana 1: buprenorfina 2 mg N=60, grupa badana 2: buprenorfina 8 mg N=30, grupa kontrolna: placebo N=60.	Okres leczenia: 2 tygodnie. Okres obserwacji: 2 tygodnie. Oceniane punkty końcowe	
	Schemat podania: Pacjenci przyjmowali buprenorfinę w dwóch różnych dawkach: 2 mg/dzień i 8 mg/dzień.	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji Grupa badana 1 N=12 (20%), grupa badana 2 N=8 (27%), grupa kontrolna N=20 (33%).	<ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów, którzy podczas badania pozostali przy dawce leku, do którego zostali zrandomizowani, • Odsetek pacjentów, którzy podczas badania zmienili dawkę leku • odsetek uczestników, którzy uzyskali wynik ujemny obecności opiatów i kokainy w próbkach moczu. • profil bezpieczeństwa.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> • wynik negatywny dla metadonu oraz pozytywny dla opioidów w badaniu wstępnej próbki moczu, • wiek 18-50 lat, • negatywny wynik testu ciążowego, • brak poważnych schorzeń, • nie zażywa leków na choroby przewlekłe, • nie ma historii poważnych psychicznych schorzeń (np. choroby dwubiegunowej, schizofrenii), • spełnione federalne wytyczne dotyczące leczenia metadonem, • diagnoza uzależnienia od opioidów na podstawie kryterium DSM-III-R, • nie ma historii leczenia uzależnienia za pomocą buprenorfiny, • przynajmniej 3 miesiące od ostatniego leczenia w klinice uzależnień. 		<ul style="list-style-type: none"> • Ciąża, • Zażywanie leków na choroby przewlekłe, • Historia poważnych psychicznych schorzeń, • Wcześniejsze leczenie uzależnienia buprenorfiną. 	
Komentarz i ograniczenia badania			
Badanie randomizowane (brak podanej metody randomizacji), bez podwójnie zaślepienie.			

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 429. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [262].

Analizowany parametr		Placebo (N=60)	Grupa badana 1 (N=60)	Grupa badana 2 (N=30)
Płeć kobiety, %		28%	25%	50%
Rasa nie biała, %		57%	53%	40%
Stan cywilny, %	Singiel	40%	50%	47%
	Mężatka/żonaty	28%	15%	10%
	Wdowa/wdowiec	0%	0%	3%
	Separacja	17%	17%	27%
	rozwód	15%	18%	13%
Zatrudniony, %		37%	30%	13%
Problemy z prawem, %		38%	33%	40%
Edukacja, średnia (SD)		11,52 (1,84)	11,45 (1,69)	11,07 (1,62)
Wiek, średnia (SD)		34,99 (6,18)	33,7 (6,45)	31,65 (6,51)
Zażywane narkotyki w ciągu ostatnich 30 dni, średnia dni (SD)	Alkohol	6,30 (8,43)	6,02 (8,58)	4,47 (8,09)
	Heroina	6,72 (10,14)	7,90 (11,08)	9,83 (11,45)
	Kokaina	29,22 (3,43)	29,20 (2,58)	29,93 (0,25)
Długość zażywania narkotyków w ciągu życia, średnia lata (SD)	Alkohol	3,31 (6,04)	4,69 (7,01)	3,15 (6,44)
	Heroina	1,75 (3,58)	2,09 (3,63)	2,70 (4,12)
	Kokaina	8,75 (7,19)	9,28 (7,23)	7,76 (6,07)
Wcześniejsze leczenie, średnia (SD)		1,53 (1,51)	1,34 (1,44)	1,17 (1,26)

Tabela 430. Charakterystyka randomizowanego badania dotyczącego zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [263].

[263] Johnson et al. 2000			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
RCT, podwójnie zamaskowane. Ośrodki: Brak danych. Ocena w skali Jadad: 4/5 Ocena w skali GRADE: średnia. Sponsor: brak danych.	Pacjenci w wieku 21-55 lat, uzależnieni od opioidów. Liczebność: Zrandomizowani (populacja ITT) N=220 grupa badana 1: octan lewometadylu N=55, grupa badana 2: buprenorfina N=55, grupa badana 3: metadon 60-100 mg N=55 grupa badana 4: metadon 20mg N=55	Okres leczenia: 28 tygodni. Okres obserwacji: 28 tygodni.	
	Schemat podania: Octan lewometadylu podawano w dawce 75-115 mg/dzień w poniedziałki i środy. W piątki dawka była o 40% większa (do maksymalnej 105-161 mg/dzień). Buprenorfinę podawano w dawce 16-32 mg/dzień w poniedziałki i środy. W piątki dawka była większa o 50% - 24-48 mg/dzień. Metadon w grupie 3 podawany był w dawce 60-100 mg/dzień, natomiast w grupie 4 – 20 mg/dzień.	Oceniane punkty końcowe <ul style="list-style-type: none"> • odsetek uczestników badania kontynuujących leczenie (retencja), • stopień ciągłej abstynencji od opiatów, określony przez co najmniej 12 kolejnych próbek moczy wolnych od opiatów, • odsetek uczestników, którzy uzyskali wynik dodatni obecności kokainy w próbkach moczu, • czas ciągłej abstynencji od kokainy, • profil bezpieczeństwa. 	
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	Grupa badana 1 N=26 (47%), grupa badana 2 N=23 (42%), grupa badana 3 N=15 (27%), grupa badana 4 N=44 (80%).	
	Kryteria włączenia <ul style="list-style-type: none"> • wiek 21-55 lat, • diagnoza uzależnienia od opioidów na podstawie kryterium DSM-IV, • negatywny wynik testu ciążowego, • udowodnione za pomocą testów toksykologicznych zażywanie opioidów, • brak istotnej klinicznie lub poważnej choroby psychiatrycznej, wymagającej długoterminowego leczenia. 	Kryteria wykluczenia <ul style="list-style-type: none"> • Ciąża, • Istotna klinicznie, poważna choroba psychiatryczna wymagająca długoterminowego leczenia. 	
Komentarz i ograniczenia badania			
Badanie randomizowane (brak podanej metody randomizacji), podwójnie zamaskowane, brak jasno określonych kryteriów wykluczenia z badania.			

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 431. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [263].

Analizowany parametr	Grupa badana 1 (N=55)	Grupa badana 2 (N=55)	Grupa badana 3 (N=55)	Grupa badana 4 (N=55)
Płeć kobiety, %	40%	34%	36%	27%
Wiek, lata (SD)	37 (1)	36 (1)	36 (1)	36 (1)
Rasa nie-biała, %	56%	66%	54%	66%
Edukacja, lata (SD)	11 (0,3)	11 (0,2)	11 (0,2)	11 (0,2)
Żonaty/mężatka, %	13%	16%	26%	20%
Pracujący, %	20%	31%	36%	31%
Problemy z prawem, %	14%	34%	27%	34%
Osobowość antyspołeczna, %	26%	36%	29%	29%
Zażywanie narkotyków w ciągu ostatnich 30 dni, średnia dni (SD)	Alkohol	2,3 (0,5)	3,8 (1,0)	2,7 (0,7)
	Kokaina	10,5 (1,6)	7,8 (1,4)	8,3 (1,5)
	Heroina	29,8 (0,1)	29,6 (0,2)	29,3 (0,3)
Zażywanie opiatów w ciągu ostatniego tygodnia, ilość razy (SD)	28,8 (3,0)	21,7 (2,0)	25,3 (2,1)	30,9 (3,0)
DSM-IV, %	Alkohol	9%	6%	7%
	Kokaina	47%	46%	47%
	Opiaty	100%	100%	100%
	Inne	0%	1,8%	5,5%
Liczba wcześniejszych terapii, średnia (SD)	2,5 (0,4)	2,0 (0,3)	2,4 (0,3)	1,6 (0,3)

Tabela 432. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [264].

[264] Kamien et al. 2008		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
RCT, podwójnie zamaskowane, <i>non-inferiority</i> , podtyp IIA. Ośrodki: Brak danych. Ocena w skali Jadad: 4/5. Ocena w skali GRADE: wysoka.	Dorosłe osoby (ponad 18 lat) uzależnione od opioidów. Liczebność grup: <i>Zrandomizowani (populacja ITT) N=268</i> Grupa badana 1: produkt łączony buprenorfina/nalokson, N=82 Grupa badana 2: produkt łączony buprenorfina/nalokson, N=58 Grupa kontrolna 1: metadon, N=52 Grupa kontrolna 1: metadon, N=76. Schemat podania: Grupa badana 1: produkt łączony buprenorfina/nalokson 8 mg/dobę (wysokość dawki buprenorfiny) Grupa badana 2: produkt łączony buprenorfina/nalokson 16 mg/dobę (wysokość dawki buprenorfiny) Grupa kontrolna 1: metadon 45 mg/dobę Grupa kontrolna 2: metadon 90 mg/dobę.	Okres leczenia: 17 miesięcy fazy podwójnie zamaskowanej, 3 dni fazy podtrzymującej (buprenorfina/nalokson). Okres obserwacji: 17 tygodni.
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji <ul style="list-style-type: none"> • 198 uczestników badania (73,9%)*: grupa badana 1 N=66 (80,0%), grupa badana 2 N=44 (76,0%), grupa kontrolna 1 N=34 (65%) grupa kontrolna 2 N=54 (71,0%)*. 	Oceniane punkty końcowe <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów wolnych od opioidów, potwierdzone pobieranymi regularnie próbkami moczu, • odsetek uczestników, którzy uzyskali wynik ujemny obecności opioidów w 12 ostatnich próbkach moczu, • odsetek uczestników badania kontynuujących leczenie (retencja), • nasilenie uzależnienia ocenione w oparciu o wskaźnik nasilenia uzależnienia (ASI), • odsetek próbek moczu niezawierających zakazanych opioidów, • profil bezpieczeństwa.
	Kryteria włączenia <ul style="list-style-type: none"> • uzależnienie od opioidów w oparciu o kryteria DSM-IV, • leczenie metadonem w oparciu o kryteria FDA, • wiek ≥ 18 lat, • dobry stan zdrowia, • zażywali heroinę, opioidy przepisywane na receptę lub metadon w leczeniu podtrzymującym, • świadoma zgoda na leczenie. 	Kryteria wykluczenia <ul style="list-style-type: none"> • Występowanie aktywnej psychozy, choroby maniakalno-depresyjnej lub ograniczonych zaburzeń psychicznych, • inne istotnie klinicznie choroby (np. wątroby, układu krążenia).
Komentarz i ograniczenia badania		
Badanie RCT, podwójnie zamaskowane (tabletki zawierające połączenie buprenorfiny z naloksonem lub placebo były identyczne, podobnie		

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



kapsułki zawierające metadon lub placebo były identyczne); grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji)z wyłączeniem płci; 198 uczestników utracono z badania: grupa badana 1 N=66, grupa badana 2 N=44, grupa kontrolna 1 N=34, grupa kontrolna 2 N=54.

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 433. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [264].

Analizowany parametr		Grupa badana Buprenorfina		Grupa kontrolna Metadon	
		8 mg (n=82)	16 mg (n=58)	45 mg (n=52)	90 mg (n=76)
Płeć, n (%)	Kobiety	24 (29,3%)	17 (29,3%)	10 (19,2%)	40 (34,2%)
	Mężczyźni	58 (70,7%)	41 (70,7%)	42 (80,8%)	50 (65,8%)
Wiek, lata (SD)		37,2 (1,2)	38,9 (1,4)	40,3 (1,5)	38,1 (1,2)
Rasa, n (%)	Biały, nie hiszpanin	41 (50,0%)	30 (51,7%)	25 (48,1%)	35 (46,0%)
	Czarny, nie hiszpanin	14 (17,1%)	9 (15,5%)	12 (23,1%)	15 (19,7%)
	Hiszpanin	26 (31,7%)	16 (27,6%)	13 (25,0%)	26 (34,2%)
	Azjan	0	1 (1,7%)	1 (1,9%)	0
	Inny	1 (1,2%)	2 (3,4%)	1 (1,9%)	0
Edukacja, lata (SD)		11,7 (0,2)	12,6 (0,3)	12,1 (0,3)	12,1 (0,2)
Wcześniejsze leczenie metadonem, n (%)		50 (61,0%)	39 (67,2%)	35 (67,3%)	49 (64,5%)
Osoby przeniesione z utrzymaniem metadony, n (%)		4 (4,8%)	2 (3,4%)	1 (1,9%)	3 (3,9%)
Dawka podtrzymująca metadonu w momencie przeniesienia, mg/dzień (SD)		54,5 (12,3)	40,0 (0,0)	30,0 (0,0)	44,0 (10,2)
Historia leczenia w Vine Street Center, n (%)		10 (12,2%)	10 (17,2%)	14 (26,9%)	9 (11,8%)
Czas regularnego przyjmowania opioidów, lata (SD)		9,2 (1,1)	10,2 (1,3)	12,4 (1,4)	10,0 (1,2)
Liczba dni przyjmowania heroiny w ostatnich 30 dniach, średnia (SD)		26,9 (0,9)	26,3 (1,1)	26,7 (1,1)	26,3 (0,9)
DSM-IV, nadużywanie bądź uzależnienie, n (%)	Kokaina	22 (26,8%)	17 (29,3%)	19 (36,5%)	17 (22,4)
	Konopie indyjskie	16 (19,5%)	12 (20,7%)	5 (9,6%)	10 (13,6%)
	Amfetamina	7 (8,5%)	8 (13,8%)	4 (7,7%)	10 (13,1%)
	Środki uspokajające	4 (4,9%)	4 (6,9%)	3 (5,8%)	1 (1,3%)
	Nikotyna	37 (45,1%)	21 (36,2%)	26 (50,0%)	37 (48,7%)
	Alkohol	20 (24,4%)	16 (27,6%)	14 (26,9%)	24 (31,6)
	Halucynogeny	2 (2,4%)	3 (5,2%)	0	1 (1,3%)
	Wziewne	3 (3,7%)	2 (3,4%)	1 (1,9%)	0
PCP		4 (4,9%)	4 (6,9%)	3 (5,8%)	1 (1,3%)

Tabela 434. Charakterystyka randomizowanego badania dotyczącego zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [265].

[265] Kosten et al. 1993		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>RCT, z podwójnym zamaskowaniem, jednoosrodkowe, (brak danych jakiego typu superiority/non-inferiority), podtyp badania IIA.</p> <p>Ośrodki: 1 ośrodek w USA.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 3/5</p> <p>Ocena w skali GRADE: średnia.</p> <p>Sponsor: grant NIDA.</p>	<p>Dorośli pacjenci uzależnieni od opioidów, poddani terapii substytucyjnej.</p> <p>Liczebność: Zarejestrowani (populacja ITT) N=164 grupa badana: buprenorfina + dezypramina N=41, grupa kontrolna: buprenorfina + placebo N=39, grupa kontrolna: metadon + dezypramina N=43, grupa kontrolna: metadon + placebo N=12.</p> <p>Schemat podania: Pacjentów przydzielono do 4 grup: pierwsza z nich stosowała chlorowodorek buprenorfiny (12 mg/dzień, podjęzykowo) oraz chlorowodorek dezypraminy (150 mg/dzień, doustnie); w drugiej grupie pacjentom podawano chlorowodorek buprenorfiny (12 mg/dzień, podjęzykowo) oraz placebo; w grupie trzeciej pacjenci przyjmowali chlorowodorek metadonu (65 mg/dzień, doustnie) oraz chlorowodorek dezypraminy (150 mg/dzień, doustnie); w grupie czwartej przyjmowali chlorowodorek metadonu (65 mg/dzień, doustnie) oraz placebo.</p>	<p>Okres leczenia: 24 tygodnie.</p> <p>Okres obserwacji: 24 tygodnie.</p>
		<p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> retencja w leczeniu (odsetek uczestników kontynuujących udział w badaniu) test na zawartość metabolitów opioidów w moczu, samodzielnie raportowane stosowanie narkotyków.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



<u>Interwencje dodatkowe:</u> nie dotyczy.	
Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	
Brak danych.	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • zdiagnozowane uzależnienie od opioidów według kryteriów DSM-III-R, • minimum 12-miesięczna historia zażywania opioidów, • dodatni wynik testu na obecność opioidów w moczu. 	<ul style="list-style-type: none"> • brak danych.
Komentarz i ograniczenia badania	
Brak opisu metody randomizacji oraz metody podwójnego zamaskowania, badanie jednośrodkowe, mała liczebność pacjentów w poszczególnych grupach analizowanych w doświadczeniu.	

Tabela 435. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [265].

Analizowany parametr	Buprenorfina + dezypramina		Buprenorfina + placebo		Metadon + dezypramina		Metadon + placebo	
	Depresja	Brak depresji	Depresja	Brak depresji	Depresja	Brak depresji	Depresja	Brak depresji
N	9	32	13	26	13	30	12	-
Mężczyźni (%)	78	78	69	77	38	63	50	79
Rasa biała (%)	100	56	69	58	85	77	83	66
Wiek (lata)	35	34	34	33	32	33	32	35
Długość stosowania heroiny (lata)	11	9	7	10	6	6	9	8
Stosowanie heroiny (dni/miesiąc)	26	30	30	28	29	29	29	30
Długość stosowania kokainy (lata)	11	6	7	10	7	6	8	7
Stosowanie kokainy (dni/miesiąc)	17	11	8	13	12	12	10	14
Długość stosowania alkoholu (lata)	6	9	5	8	3	5	6	5
Stosowania alkoholu (dni/miesiąc)	1	7	4	6	1	4	3	5

Tabela 436. Charakterystyka randomizowanego badania dotyczącego zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [266].

[266] Ling et al. 1996		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
RCT, podwójnie zamaskowane, jednośrodkowe, (brak danych jakiego typu <i>superiority/non-inferiority</i>), podtyp badania IIA. Ośrodki: 1 ośrodek w USA. Ocena w skali Jadad: 5/5 Ocena w skali GRADE: wysoka. Sponsor: NIDA (grant R18-DA082).	Pacjenci w wieku 18-65 lat, uzależnieni od opioidów, poddani terapii substytucyjnej. Liczebność: <i>Zarejestrowani (populacja ITT) N=225</i> grupa badana: buprenorfina N=75, grupa kontrolna: metadon 30 mg N=75, grupa kontrolna: metadon 80 mg N=75.	Okres leczenia: 12 miesięcy. Okres obserwacji: 12 miesięcy.
	Schemat podania: We wszystkich grupach zastosowano 52 tygodnie leczenia podtrzymującego w terapii uzależnienia od opioidów, przy czym oceny efektywności leczenia dokonywano po pierwszych 24 tygodniach terapii. Leki podawano w stałej dawce. Pacjenci otrzymywali buprenorfinę w formie roztworu w dawce 8 mg/dzień lub metadon w postaci tabletek w dawce 30 mg/dzień lub 80 mg/dzień.	Oceniane punkty końcowe <ul style="list-style-type: none"> • retencja w leczeniu (odsetek uczestników kontynuujących udział w badaniu) • zawartość opioidów, kokainy i benzodiazepin w moczu, • występowanie i nasilenie objawów odstawienia opioidów.
	Interwencje dodatkowe: nie dotyczy.	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji Po 26 tygodniach terapii w badaniu pozostawało 52% pacjentów z grupy

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



stosującej metadon 80 mg/dzień, 40% pacjentów z grupy stosującej metadon 30 mg/dzień oraz 35% pacjentów z grupy stosującej buprenorfinę. Po 52 tygodniach terapii w badaniu pozostawało odpowiednio: 31%, 19% oraz 20% pacjentów z poszczególnych grup.	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • zdiagnozowane uzależnienie od opioidów według kryteriów DSM-III-R, • wiek 18-65 lat, • zgoda na udział w badaniu. 	<ul style="list-style-type: none"> • udział w innym programie terapii uzależnienie od opioidów z udziałem metadonu, • ciężkie zapalenie wątroby, • ciąża/karmienie piersią, • stosowanie leków przeciwpadaczkowych lub neuroleptycznych, • uzależnienie od alkoholu, • poważna choroba w wywiadzie.
Komentarz i ograniczenia badania	
Badanie jednośrodkowe, mała liczebność pacjentów w poszczególnych grupach analizowanych w doświadczeniu.	

Tabela 437. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [266].

Analizowany parametr		Buprenorfina 8 mg/dzień	Metadon 30 mg/dzień	Metadon 80 mg/dzień	Ogółem
Płeć, n (%)	Mężczyźni	54 (72)	63 (84)	62 (83)	179 (80)
	Kobiety	21 (28)	12 (16)	13 (17)	46 (20)
Rasa	Biała	14 (19)	8 (11)	10 (13)	32 (14)
	Czarna	20 (27)	18 (24)	6 (8)	44 (20)
	Latynoska	41 (55)	49 (65)	57 (76)	147 (18)
	Inna	-	-	2 (2)	2 (0,8)
Wiek, średnia (SD)		41,5 (9,9)	40,8 (9,4)	40,1 (9,2)	40,8 (8,5)
Edukacja, średnia (SD)		11,7 (2,0)	11,2 (1,9)	11,7 (2,0)	11,4 (2,0)
Uzależnienie od heroiny, średnia (SD)		15,9 (8,3)	18,2 (10,3)	19,0 (10,0)	17,7 (9,7)

Tabela 438. Charakterystyka randomizowanego badania dotyczącego zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [267].

[267] Lintzeris et al. 2004		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
RCT, otwarte, wieloośrodkowe, (brak danych jakiego typu <i>superiority/non-inferiority</i>), podtyp badania IIA. Ośrodki: Melbourne i Wiktoria. Ocena w skali Jadad: 2/5 Ocena w skali GRADE: średnia. Sponsor: brak danych.	Pacjenci w wieku ≥ 18 lat, uzależnieni od heroiny lub zażywający meta don. Liczebność: <i>Zrandomizowani (populacja ITT) N=139</i> grupa badana: buprenorfina N=73, grupa kontrolna: metadon N=66.	Okres leczenia: 12 miesięcy. Okres obserwacji: 12 miesięcy.
	Schemat podania: Buprenorfine podawano w dawkach zmiennych, uzależnionych od potrzeb pacjentów. Stosowano tabletki podjęzykowe w dawkach od 2 do 8 mg. Interwencje dodatkowe: nie dotyczy.	Oceniane punkty końcowe <ul style="list-style-type: none"> • retencja w leczeniu (odsetek uczestników kontynuujących udział w badaniu)
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji Brak danych.	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> • zdiagnozowane uzależnienie od heroiny • wiek ≥ 18, • możliwe jednoczesne stosowanie metadonu, pod warunkiem, że leczeni są co najmniej od ośmiu tygodni, a dawka metadonu zmniejszona będzie do ≤ 60 mg. 	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci poniżej 18 roku życia, • ciąża, • karmienie piersią • możliwość (ale nie konieczność) wykluczenia osób z zaburzeniami psychicznymi, bądź zażywających narkotyczne leki wysokiego ryzyka. 	
Komentarz i ograniczenia badania		
Brak opisu metody randomizacji, brak zamaskowania, brak ilości osób utraconych z okresu badania i obserwacji, brak schematu podania metadonu w grupie kontrolnej, brak charakterystyki badanych osób z podziałem na grupę badaną i kontrolną. grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji)z wyłączeniem edukacji.		

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 439. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [267].

Analizowany parametr		Grupa przyjmująca metadon (N=57)	Grupa przyjmująca heroinę (N=82)
Płeć, n (%)	Kobiety	27 (47,4%)	32 (39,0%)
	Mężczyźni	30 (52,6%)	50 (61,0%)
Wiek, lata (SD)		32,1 (7,4)	28,8 (6,2)
Wiek, w którym pacjent po raz pierwszy zażył heroinę, lata (SD)		21,0 (4,7)	20,37 (4,2)
Status zatrudnienia	Student	2 (3,5%)	4 (4,9%)
	Zatrudniony	27 (47,4%)	19 (23,5%)
	Bezrobotny	28 (49,1%)	58 (71,6%)
Historia leczenia	Jakiegolwiek leczenie, lata (SD)	7,9 (8,2)	8,6 (12,2)
	Czas trwania leczenia metadonem, miesiące (SD)	47,9 (79,5)	13,3 (30,0)
Zażywanie heroiny	Liczba dni zażywania w ciągu ostatnich 28 dni (SD)	7,45 (9,68)	24,26 (5,73)
	Liczba raportów „bez heroiny” w poprzednim miesiącu (%)	18 (32%)	0 (0%)
Inne obszary funkcjonowania	Podjęmowanie zachowań z wysokim ryzykiem zakażenia HIV, liczba (SD)	6,09 (5,18)	10,87 (7,17)
	Funkcjonowanie społeczne, liczba (SD)	12,63 (6,2)	16,38 (7,25)
	Kwestionariusz ogólnego zdrowia	6,32 (7,76)	11,44 (8,58)

Tabela 440. Charakterystyka randomizowanego badania dotyczącego zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [268].

[268] Magura et al. 2009			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
RCT, jednośrodkowe, (brak danych jakiego typu <i>superiority/non-inferiority</i>), podtyp badania IIA. Ośrodku: Nowy Jork. Ocena w skali <i>Jadad</i> : 2/5 Ocena w skali <i>GRADE</i> : średnia . Sponsor: brak danych.	Pacjenci w wieku 18-65 lat, uzależnieni od opioidów. Liczebność: <i>Zrandomizowani (populacja ITT) N=133</i> grupa badana: buprenorfina N=77, grupa kontrolna: metadon N=56. Schemat podania: Metadon podawany był w dawce podtrzymującej od 30 do 70 mg/dobę. Produkt łączony buprenorfina/nalokson w pierwszym dniu podawany był w dawce inicjującej 2-8 mg. Następnie dawka mogła być zwiększona maksymalnie do 32 mg.	Okres leczenia: Brak danych. Okres obserwacji: 3 miesiące. Oceniane punkty końcowe <ul style="list-style-type: none"> zakończenie leczenia podczas pobytu w więzieniu oraz raportowanie sposobu leczenia po zwolnieniu, kontynuacja leczenia po zwolnieniu, powrót do więzienia, zażywanie opioidów po zwolnieniu z więzienia, profil bezpieczeństwa. 	
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji		
	Grupa badana N=17 (22,1%)*.		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> Więźniowie, którzy kwalifikują się do programu KEEP (odstawienie opioidów) wiek 18-65 lat, skazany na co najmniej 10 dni, ale także co najwyżej 90 dni więzienia, oczekuje się, że zamieszka w Nowym Jorku po wyjściu z więzienia. 	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci, którzy otrzymują metadon podczas pobytu w więzieniu ciąża, pacjenci, którzy w ciągu ostatnich trzech dni przyjęli metadon nie wypisany na receptę, pacjenci, przyjmujący metadon w dawce większej niż 20 mg/dzień od przepisanej dawki, objawy psychiatryczne (np. schizofrenia, zaburzenia schizofektywne) lub terapia lekami przeciwpsychotycznymi, zakażenie wirusem HIV z poziomem limfocytów T >200 mm, pacjenci, z którymi nie można zakończyć wywiadu w języku angielskim. 		
Komentarz i ograniczenia badania			
Brak zamaskowania, badanie jednośrodkowe.			

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 441. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [268].

Analizowany parametr		Grupa badana (N=60)	Grupa kontrolna (N=56)
Kolor skóry czarny, %		25	25
Latynosi, %		65	62
Pracujący, %		35	48
Ukończona szkoła wyższa, %		72	64
Nielegalna aktywność jako główne źródło dochodu, %		42	29
Zażywanie leków w areszcie, %		30	36
Bezdomny w areszcie, %		10	16
Incydent aresztowania – przestępczość, %		45	55
Incydent aresztowania związany z zażywaniem narkotyków, %		37	32
Wiek, lata (SD)		38,4(7,9)	40,7 (9,1)
Wiek, w którym został aresztowany, lata (SD)		22,3 (16,2)	21,8 (18,2)
Zażywana substancja, n (SD)	Heroina lub inne opioidy	28 (6,4)	28,6 (4,8)
	Heroina	27,9 (6,5)	28,6 (4,8)
	Inne opioidy	2,3 (4,5)	1,6 (3,4)
	Alkohol	4,4 (10,5)	4,4 (10,0)
	Kokaina/Krak	12,3 (13,5)	11,2 (13,1)
	Leki uspokajające	0,7 (2,2)	1,4 (5,1)
Historia zażywanych leków, %	Kiedykolwiek zażywał metadon	45	48
	Zażywał metadon w więzieniu w Nowym Jorku	73	80
	Zażywał metadon w więzieniu w ciągu ostatnich 6 miesięcy	20	11
	Kiedykolwiek zażywał buprenorfine przepisaną na receptę	7	2
	Kiedykolwiek zażywał buprenorfine	28	11

Tabela 442. Charakterystyka randomizowanego badania dotyczącego zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [269].

[269] Mattick et al. 2003		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, (brak danych jakiego typu superiority/non-inferiority), podtyp badania IIA. Ośrodki: 3 ośrodki w Australii. Ocena w skali Jadad: 4/5 Ocena w skali GRADE: wysoka. Sponsor: Australian Government, NSW i UNSW, Reckitt and Colman Pty Ltd.	Dorośli pacjenci uzależnieni od opioidów, poddani terapii substytucyjnej. Liczebność: <i>Zarejestrowani (populacja ITT) N=405</i> grupa badana: buprenorfina N=200, grupa kontrolna: metadon N=205.	Okres leczenia: 13 tygodni. Okres obserwacji: 13 tygodni.
	Schemat podania: We wszystkich grupach zastosowano 13 tygodnie leczenia podtrzymującego w terapii uzależnienia od opioidów. Lek podawano w dawkach zmiennych, uzależnionych od potrzeb pacjentów. Pacjenci otrzymywali buprenorfine w formie tabletek podjęzykowych w dawkach od 2 do 32 mg/dzień (średnio 10,1 mg/dzień) lub metadon w postaci tabletek w dawce 20-150 mg/dzień (średnio 52,1 mg/dzień). Interwencje dodatkowe: nie dotyczy.	Oceniane punkty końcowe <ul style="list-style-type: none"> retencja w leczeniu (odsetek uczestników kontynuujących udział w badaniu) zawartość opioidów, kokainy i benzodiazepin w moczu, samodzielnie raportowane stosowanie heroiny, kryminalny behavior.
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji 120 pacjentów stosujących metadon (59,4%) oraz 96 pacjentów stosujących buprenorfine (50%) ukończyło 13-tygodniowy okres terapii.	
Kryteria włączenia <ul style="list-style-type: none"> uzależnienie od opioidów, wiek powyżej 18 lat, miejsce zamieszkania w niedużej odległości od kliniki prowadzącej terapię, zgodna na udział w badaniu. 	Kryteria wykluczenia <ul style="list-style-type: none"> ciężkie zapalenie wątroby, ciąża/karmienie piersią, stosowanie leków przeciwpadaczkowych lub neuroleptycznych, uzależnienie od alkoholu, stosowanie metadonu w okresie ostatniego miesiąca. 	
Komentarz i ograniczenia badania Nieprawidłowa metoda randomizacji (randomizacja blokowa), prawidłowy opis zamaskowania leków w terapii.		

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 443. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [269].

Analizowany parametr		Metadon (n=205)	Buprenorfina (n=200)
Płeć męska, n (%)		142 (69%)	139 (70%)
Wiek, średnia (SD)		30 (8)	30 (8)
Pochodzenie	Anglojęzyczne	79%	79%
	Nie-anglojęzyczne	16%	16%
	Rodzime	5%	6%
Edukacja (szkoła średnia)		63%	59%
Brak pracy		60%	73%
Samotny/ nigdy nie pozostający w związku małżeńskim		57%	60%
Historia uzależnienia, Średnia (SD)	Ciężkość uzależnienia	11 (2.6)	11 (2.3)
	Liczba kryteriów DSM-IV dla uzależnienia od opioidów	7 (0.9)	7 (0.8)
	Wiek pierwszego zażycia heroiny	20 (5)	20 (7.7)
	Miesiące stosowania heroiny	91 (80.4)	92 (84.5)
	Liczba wcześniejszych udziałów w programach leczenia uzależnień za pomocą metadonu	1 (1.5)	1 (1.3)
	Wynik głodu heroinowego	76 (19.6)	78 (20.1)

Tabela 444. Charakterystyka randomizowanego badania dotyczącego zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [270].

[270] Neri et al. 2005			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
RCT, otwarte, jednośrodkowe, (brak danych jakiego typu <i>superiority/non-inferiority</i>), podtyp badania IIA. Ośrodki: 1 ośrodek we Włoszech. Ocena w skali <i>Jadad</i> : 2/5 Ocena w skali <i>GRADE</i> : średnia. Sponsor: brak danych.	Pacjenci w wieku 18-39 lat, uzależnieni od opioidów, poddani terapii substytucyjnej. Liczebność: <i>Zarejestrowani (populacja ITT) N=62</i> grupa badana: buprenorfina N=31, grupa kontrolna: metadon N=31. Schemat podania: Pacjenci otrzymywali buprenorfinę w formie tabletek podjęzykowych w średniej dawce 32,4 mg/dzień lub metadon w postaci syropu w średniej dawce 100 mg/dzień (pierwsze dni leczenia – dawka 20-30 mg/dzień). Interwencje dodatkowe: nie dotyczy.	Okres leczenia: 12 miesięcy. Okres obserwacji: 12 miesięcy. Oceniane punkty końcowe <ul style="list-style-type: none"> retencja w leczeniu (odsetek uczestników kontynuujących udział w badaniu) test na zawartość metabolitów opioidów w moczu. 	
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji		
	Z badania utracono 3 pacjentów z grupy stosującej metadon oraz 2 pacjentów z grupy stosującej buprenorfinę.		
	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> zdiagnozowane uzależnienie od heroiny według kryteriów DSM-IV. 	<ul style="list-style-type: none"> uzależnienie od innych niż opioidy narkotyków, uzależnienie od alkoholu, choroba psychiczna w wywiadzie. 		
Komentarz i ograniczenia badania			
Brak opisu metody randomizacji, brak zamaskowania, badanie jednośrodkowe, mała liczebność pacjentów w poszczególnych grupach analizowanych w doświadczeniu.			

Brak charakterystyki uczestników badania.

Tabela 445. Charakterystyka randomizowanego badania dotyczącego zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [271].

[271] Olivetto et al. 1999		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
RCT, z podwójnym zamaskowaniem, jednośrodkowe, (brak danych jakiego typu <i>superiority/non-inferiority</i>), podtyp badania IIA.	Dorośli pacjenci uzależnieni od opioidów, poddani terapii substytucyjnej. Liczebność: <i>Zarejestrowani (populacja ITT) N=180</i> grupa badana: buprenorfina + dezypramina N=45, grupa kontrolna: buprenorfina + placebo N=45, grupa kontrolna: metadon + dezypramina N=45,	Okres leczenia: 13 tygodni. Okres obserwacji: 13 tygodni.
		Oceniane punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> retencja w leczeniu (odsetek

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



<p><u>Ośrodki:</u> 1 ośrodek w USA. Ocena w skali Jadad: 3/5 Ocena w skali GRADE: średnia. Sponsor: NIDA US Public Health grant.</p>	<p>grupa kontrolna: metadon + placebo N=45.</p> <p>Schemat podania: Pacjentów przydzielono do 4 grup: pierwsza z nich stosowała chlorowodorek buprenorfiny (12 mg/dzień, podjęzykowo) oraz chlorowodorek dezypraminy (150 mg/dzień, doustnie); w drugiej grupie pacjentom podawano chlorowodorek buprenorfiny (12 mg/dzień, podjęzykowo) oraz placebo; w grupie trzeciej pacjenci przyjmowali chlorowodorek metadonu (65 mg/dzień, doustnie) oraz chlorowodorek dezypraminy (150 mg/dzień, doustnie); w grupie czwartej przyjmowali chlorowodorek metadonu (65 mg/dzień, doustnie) oraz placebo. Interwencje dodatkowe: nie dotyczy.</p>	<p>uczestników kontynuujących udział w badaniu)</p> <ul style="list-style-type: none"> • test na zawartość metabolitów opioidów w moczu, • samodzielnie raportowane stosowanie heroiny lub kokainy.
	<p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p>	
	<p>Ze 180 pacjentów biorących udział w badaniu, 13-tygodniowy okres terapii ukończyło 118 (66%).</p>	
<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • uzależnienie od opioidów oraz regularne stosowanie kokainy, 		<p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • psychoza w wywiadzie, • uzależnienie od alkoholu, • skłonności samobójcze, • ciąża lub karmienie piersią, • wcześniejsze stosowanie buprenorfiny, • zły stan medyczny.
<p>Komentarz i ograniczenia badania</p> <p>Brak opisu metody randomizacji, badanie jednoosrodkowe, mała liczebność pacjentów w poszczególnych grupach analizowanych w doświadczeniu.</p>		

Tabela 446. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [271].

Analizowany parametr	Buprenorfina + dezypramina	Buprenorfina + placebo	Metadon + dezypramina	Metadon + placebo
Wiek (lata)	34,5 (5,7)	34,3 (7,7)	32,7 (5,8)	33,9 (7,0)
Płeć (mężczyźni/kobiety)	35/10	34/11	24/21	31/14
Rasa	Biała	30	28	35
	Czarna	9	12	7
	Latynoska	6	5	3
Lata edukacji	11,6 (1,2)	12,1 (1,8)	11,7 (1,8)	11,9 (1,7)
Dochód netto (\$/miesiąc)	341 (651)	514 (887)	331 (535)	228 (555)
Liczba dni stosowania heroiny/miesiąc	29 (4,6)	28,7 (4,9)	28,5 (5,5)	29,5 (2,4)
Liczba dni stosowania kokainy/miesiąc	12,8 (11,9)	11,8 (9,9)	12,2 (11,6)	12,9 (11,0)
Stosowanie środków uspokajających, liczba dni/miesiąc	0,6 (1,2)	0,4 (0,9)	0,8 (1,7)	0,05 (0,2)
Stosowanie alkoholu, liczba dni/miesiąc	5,3 (8,2)	5,4 (9,4)	2,9 (5,9)	4,5 (8,0)
Wynik depresji w skali depresji Becka	12,7 (6,4)	10,5 (7,8)	10,0 (5,6)	9,4 (6,9)
Diagnoza SCID	Depresja	6	10	8
	Dystymia	1	2	2
	Alkohol	9	9	4
Wynik w skali ogólnego funkcjonowania	58,6 (5,4)	58,6 (6,1)	58,9 (5,5)	59,5 (6,4)

Tabela 447. Charakterystyka randomizowanego badania dotyczącego zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [272].

[272] Petitjean et al. 2001		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>RCT, z podwójnym zamaskowaniem, jednoosrodkowe, (brak danych jakiego typu <i>superiority/non-inferiority</i>), podtyp badania IIA. <u>Ośrodki:</u> 1 ośrodek w Szwajcarii. Ocena w skali Jadad: 3/5 Ocena w skali GRADE: średnia.</p>	<p>Dorośli pacjenci uzależnieni od opioidów, poddani terapii substytucyjnej. Liczebność: <i>Zarejestrowani (populacja ITT) N=58</i> grupa badana: buprenorfina N=27, grupa kontrolna: metadon N=31.</p> <p>Schemat podania: We wszystkich grupach zastosowano 6 tygodnie leczenia podtrzymującego w terapii uzależnienia od opioidów. Lek podawano w dawkach zmiennych, uzależnionych od potrzeb pacjentów. Pacjenci otrzymywali buprenorfinę w formie tabletek podjęzykowych w dawkach od 8 do 16 mg/dzień (średnio</p>	<p>Okres leczenia: 6 tygodni. Okres obserwacji: 6 tygodni.</p>
		<p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • retencja w leczeniu (odsetek uczestników kontynuujących udział w badaniu) • test na zawartość metabolitów opioidów i kokainy w moczu,

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Sponsor: Federal Office of Public Health grant.	10,5 mg/dzień) lub metadon w dawce 30-120 mg/dzień (średnio 69,8 mg/dzień). <u>Interwencje dodatkowe:</u> nie dotyczy.	<ul style="list-style-type: none"> • głód narkotykowy, • działania niepożądane.
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	
	Z 58 pacjentów biorących udział w badaniu, 6-tygodniowy okres terapii ukończyło 43 (74%).	
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • zdiagnozowane uzależnienie od opioidów według kryteriów DSM-III-R, • wiek powyżej 18 lat. 		<ul style="list-style-type: none"> • uzależnienie od alkoholu, • ciąża lub karmienie piersią, • wcześniejsze stosowanie buprenorfiny, • stosowanie metadonu w okresie 30 dni przed terapią,
Komentarz i ograniczenia badania		
Brak opisu metody randomizacji oraz metody podwójnego zaślepienia, badanie jednośrodkowe, mała liczebność pacjentów w poszczególnych grupach analizowanych w doświadczeniu.		

Tabela 448. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [272].

Analizowany parametr	Buprenorfina (n=27)	Metadon (n=31)
Wiek, średnia (SD)	28,1 (6,5)	26,7 (5,5)
Płeć męska, n (%)	22 (81)	26 (84)
W związku małżeńskim, n (%)	4 (15)	3 (10)
Narodowość szwajcarska, n (%)	18 (67)	22 (71)
Zatrudnieni, n (%)	19 (76)	20 (77)
Lata zażywania heroiny, średnia (SD)	4,7 (5,0)	4,6 (4,1)
Dożylne stosowanie heroiny, n (%)	9 (33)	17 (55)
Lata zażywania kokainy, średnia (SD)	1,9 (4,4)	1,8 (3,3)
Dożylne stosowanie kokainy, n (%)	6 (27)	12 (54)

Tabela 449. Charakterystyka randomizowanego badania dotyczącego zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [273].

[273] Strain et al. 1994a			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
RCT, z podwójnym zamaskowaniem, jednośrodkowe, (brak danych jakiego typu <i>superiority/non-inferiority</i>), podtyp badania IIA. Ośrodki: 1 ośrodek w USA. Ocena w skali Jadad: 3/5 Ocena w skali GRADE: średnia. Sponsor: grant NIDA.	Dorosli pacjenci w wieku od 19 do 50 lat, uzależnieni od opioidów, poddani terapii substytucyjnej. Liczebność: <i>Zarejestrowani (populacja ITT) N=164</i> grupa badana: buprenorfina N=84, grupa kontrolna: metadon N=80. Schemat podania: We wszystkich grupach zastosowano 6 miesięcy leczenia podtrzymującego w terapii uzależnienia od opioidów. Lek podawano w dawkach zmiennych, uzależnionych od potrzeb pacjentów. Pacjenci otrzymywali buprenorfina w formie roztworu w dawkach od 2 do 16 mg/dzień (średnio 8,9 mg/dzień) lub metadon w dawce 20-90 mg/dzień (średnio 54 mg/dzień). <u>Interwencje dodatkowe:</u> nie dotyczy.	Okres leczenia: 6 miesięcy. Okres obserwacji: 6 miesięcy. Oceniane punkty końcowe <ul style="list-style-type: none"> • retencja w leczeniu (odsetek uczestników kontynuujących udział w badaniu) • test na zawartość metabolitów opioidów i kokainy w moczu (3 razy w tygodniu), • przestrzeganie zasad terapii. 	
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	Dane przedstawione na wykresie.	
	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> • zdiagnozowane uzależnienie od opioidów według kryteriów DSM-III-R, • co najmniej 12 miesięcy dożylnego stosowania heroiny w historii, • pozytywny wynik badania moczu na obecność opioidów. 	<ul style="list-style-type: none"> • poważne schorzenie medyczne lub choroba psychiczna, • ciąża lub karmienie piersią, • wcześniejsze stosowanie buprenorfiny, • stosowanie metadonu w okresie 30 dni przed terapią, 		
Komentarz i ograniczenia badania			
Brak opisu metody randomizacji oraz metody podwójnego zaślepienia, badanie jednośrodkowe, mała liczebność pacjentów w poszczególnych grupach analizowanych w doświadczeniu.			

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 450. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [273].

Analizowany parametr	Buprenorfina (n=84)		Metadon (n=80)	
	N	%	N	%
Płeć męska	57	68	59	74
Rasa biała	41	49	39	49
W związku małżeńskim	17	20	15	19
Zatrudnieni	28	33	30	38
Bez problemów prawnych	51	61	41	51
Inne substancje stosowane w ciągu ostatnich 30 dni	kokaina	54	55	69
	alkohol	52	43	54
	środki nasenne	10	12	9

Tabela 451. Charakterystyka randomizowanego badania dotyczącego zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [274].

[274] Strain et al. 1994b			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
<p>RCT, z podwójnym zamaskowaniem, jednośrodkowe, (brak danych jakiego typu <i>superiority/non-inferiority</i>), podtyp badania IIA. Ośrodki: 1 ośrodek w USA. Ocena w skali Jadad: 3/5 Ocena w skali GRADE: średnia. Sponsor: grant USPHS.</p>	<p>Dorośli pacjenci uzależnieni od opioidów, poddani terapii substytucyjnej. Liczebność: <i>Zarejestrowani (populacja ITT) N=51</i> grupa badana: buprenorfina N=24, grupa kontrolna: metadon N=27.</p> <p>Schemat podania: We wszystkich grupach zastosowano 16 tygodni leczenia podtrzymującego w terapii uzależnienia od opioidów. Lek podawano w dawkach zmiennych, uzależnionych od potrzeb pacjentów. Pacjenci otrzymywali buprenorfinę w formie roztworu w dawkach od 2 do 16 mg/dzień (średnio 11,2 mg/dzień) lub metadon w dawce 20-90 mg/dzień (średnio 66,6 mg/dzień). Interwencje dodatkowe: nie dotyczy.</p>	<p>Okres leczenia: 16 tygodni. Okres obserwacji: 16 tygodni.</p> <p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> retencja w leczeniu (odsetek uczestników kontynuujących udział w badaniu) test na zawartość metabolitów opioidów, benzodiazepin i kokainy w moczu, przestrzeganie zasad terapii. 	
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji		
	Dane przedstawione na wykresie.		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> zdiagnozowane uzależnienie od opioidów według kryteriów DSM-III-R, samodzielnie raportowane stosowanie kokainy na 30 dni przed badaniem lub pozytywny wynik badania moczu na kokainę. 	<ul style="list-style-type: none"> poważne schorzenie medyczne lub choroba psychiczna, ciąża lub karmienie piersią, wcześniejsze stosowanie buprenorfiny, stosowanie metadonu w okresie 30 dni przed terapią, 		
Komentarz i ograniczenia badania			
Brak opisu metody randomizacji oraz metody podwójnego zaślepienia, badanie jednośrodkowe, mała liczebność pacjentów w poszczególnych grupach analizowanych w doświadczeniu.			

Tabela 452. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [274].

Analizowany parametr	Buprenorfina (n=24)	Metadon (n=27)
Płeć męska (%)	79	63
Rasa biała (%)	42	44
W związku małżeńskim (%)	4	19
Zatrudnieni (%)	17	22
Bez problemów prawnych (%)	79	70
Lata edukacji, średnia (SD)	11,1 (2,4)	10,9 (2,2)
Wiek, średnia (SD)	33,9 (6,0)	32,6 (5,9)
Wcześniejsze terapie, średnia (SD)	0,8 (0,9)	1,1 (1,4)
Inne substancje stosowane w ciągu ostatnich 30 dni	kokaina	41
	alkohol	25
	środki nasenne	8

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 453. Charakterystyka randomizowanego badania dotyczącego zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [275].

[275] Schottenfeld et al. 1997		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
RCT, z podwójnym zamaskowaniem, jednośrodkowe, (brak danych jakiego typu superiority/non-inferiority), podtyp badania IIA. Ośrodki: 1 ośrodek w USA. Ocena w skali Jadad: 4/5 Ocena w skali GRADE: średnia. Sponsor: grant NIDA.	Dorośli pacjenci uzależnieni od opioidów, poddani terapii substytucyjnej. Liczebność: Zarejestrowani (populacja ITT) N=116 grupa badana: buprenorfina 12 mg N=29, grupa badana: buprenorfina 4 mg N=29, grupa kontrolna: metadon 65 mg N=28, grupa kontrolna: metadon 20 mg N=30. Schemat podania: We wszystkich grupach zastosowano 24 tygodnie leczenia podtrzymującego w terapii uzależnienia od opioidów. Leki podawano w dawkach stałych. Pacjenci otrzymywali buprenorfinę w formie roztworu w dawkach 12 mg/dzień lub 4 mg/dzień lub metadon w dawce 65 mg/dzień lub 20 mg/dzień. Interwencje dodatkowe: nie dotyczy.	Okres leczenia: 24 tygodnie. Okres obserwacji: 24 tygodnie. Oceniane punkty końcowe <ul style="list-style-type: none"> retencja w leczeniu (odsetek uczestników kontynuujących udział w badaniu) test na zawartość metabolitów opioidów w moczu, samodzielnie raportowane stosowanie narkotyków, samodzielnie raportowane objawy odstawienia narkotyków.
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	
	Brak danych.	
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> zdiagnozowane uzależnienie od opioidów oraz kokainy według kryteriów DSM-III-R. 	<ul style="list-style-type: none"> choroba psychiczna, ryzyko popełnienia samobójstwa, uzależnienie od alkoholu lub środków nasennych, ciąża lub karmienie piersią, brak możliwości zrozumienia lub odpowiedzi na pytania testowe w nadaniu. 	
Komentarz i ograniczenia badania		
Brak opisu metody zamaskowania, badanie jednośrodkowe, mała liczebność pacjentów w poszczególnych grupach analizowanych w doświadczeniu.		

Tabela 454. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [275].

Analizowany parametr	Metadon 65 mg	Buprenorfina 12 mg	Metadon 20 mg	Buprenorfina 4 mg
Wiek, lata, średnia (SD)	32,6 (5,3)	32,6 (4,8)	31,6 (5,6)	33,7 (6,6)
Płeć, mężczyźni, n (%)	16 (57)	20 (69)	21 (72)	23 (77)
Rasa biała, n (%)	21 (75)	23 (79)	23 (79)	23 (77)
Zatrudnieni, n (%)	21 (1,8)	23 (82)	17 (57)	21 (72)
Lata edukacji, średnia (SD)	12,0 (1,8)	11,82 (1,2)	11,67 (1,6)	12,1 (1,5)
Długość stosowania heroiny (lata)	7,1 (6,3)	9,5 (7,2)	6,8 (6,8)	6,1 (6,6)
Stosowanie heroiny (dni/miesiąc)	29,32 (2,9)	28,18 (6,2)	29,9 (0,4)	28,41 (4,5)
Długość stosowania kokainy (lata)	3,83 (5,3)	4,96 (4,9)	5,5 (5,6)	3,63 (5,0)
Stosowanie kokainy (dni/miesiąc)	9,29 (11,4)	9,82 (10,2)	6,67 (9,4)	8,72 (10,1)
Początkowy wynik testu na obecność kokainy w moczu, n (%)	20 (71)	17 (59)	17 (59)	20 (67)
Długość depresji (w ciągu całego życia)	4 (14,8)	4 (14,8)	2 (6,7)	4 (14,8)
Zaburzenia osobowości	6 (22,2)	5 (20,0)	8 (26,7)	8 (30,7)

W analizie klinicznej nie umieszczono tabel z charakterystyką badania oraz charakterystyką wyjściową populacji badania [276] ponieważ badanie zostało opublikowane w języku norweskim.

Tabela 455. Charakterystyka randomizowanego badania dotyczącego zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [277].

[277] Soyka et al. 2008		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
RCT, bez zamaskowania, wielośrodkowe.	Pacjenci w wieku ≥ 18 lat, uzależnieni od opioidów. Liczebność:	Okres leczenia: 6 miesięcy. Okres obserwacji: 6 miesięcy.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Ośrodki: 6 klinik w Bawarii. Ocena w skali Jadad: 2/5 Ocena w skali GRADE: średnia. Sponsor: brak danych.	<i>Zrandomizowani (populacja ITT) N=140</i> grupa badana: buprenorfina N=64, grupa kontrolna: metadon N=76.	Oceniane punkty końcowe <ul style="list-style-type: none"> retencja w leczeniu (odsetek uczestników kontynuujących udział w badaniu), przyczyny „utrącenia” (ang. <i>Drop-out</i>) osób z badania objawy odstawienia, profil bezpieczeństwa.
	Schemat podania: Poza farmakoterapią pacjenci byli również poddawani standardowej interwencji psychoterapeutycznej. Metadon podawany był w średniej dawce 44-50 mg/dzień, natomiast buprenorfina 9-12 mg/dzień.	
Osoby utracone z okresu badania i obserwacji		
Grupa badana N=33 (51,6%)*, grupa kontrolna N=34 (44,7%).		
Kryteria włączenia <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥18 lat, uzależnienie od opioidów, historia nadużywania heroiny. 		Kryteria wykluczenia <ul style="list-style-type: none"> Występowanie ostrej psychozy, Pacjenci, u których stosowane było jakiegokolwiek leczenie zastępcze oraz jakiegokolwiek regularne leczenie psychospołeczne w ciągu miesiąca poprzedzającego badanie.
Komentarz i ograniczenia badania		
Badanie randomizowane (brak podanej metody randomizacji), brak zamaskowania.		

Tabela 456. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [277].

Analizowany parametr		Grupa badana (N=64)	Grupa kontrolna (N=76)
Płeć, n (%)	Kobiety	22 (34%)	26 (34%)
	Mężczyźni	42 (66%)	50 (66%)
Wiek, lata (SD)		31,2 (8,6)	27,9 (9,6)
Sytuacja życiowa, n (%)	Samotny	10 (16%)	9 (12%)
	Z rodzicem/rodzicami	6 (9%)	10 (13%)
	Z partnerem/partnerką	28 (44%)	16 (21%)
Status zatrudnienia, n (%)	Bezrobotny	31 (48%)	31 (41%)
	Pracuje	16 (25%)	9 (12%)
Edukacja, n (%)	Żadna	2 (3%)	7 (9%)
	Gimnazjum	36 (56%)	40 (53%)
	Szkoła średnia	3 (5%)	4 (5%)
Psychiczne choroby współistniejące, średnia (SD)	Zaburzenia afektywne	8 (13)	4 (5)
	Zaburzenia osobowości	2(3)	6 (8)
	Zaburzenia lękowe	3 (3)	3 (3)
	pozostałe	4 (6)	0 (0)
Wyniki kompozytowe EuropASI, średnia (SD)	Stan medyczny	0,56 (0,21)	0,65 (0,22)
	Zatrudnienie	0,09 (0,16)	0,06 (0,14)
	Stan lekowy	0,91 (0,30)	0,85 (0,32)
	Stany psychiatryczne	0,12 (0,14)	0,13 (0,18)
Próby samobójcze (liczba pacjentów, która odpowiedziała „tak”), n (%)		13 (20%)	17 (22%)
Wiek rozpoczęcia lub wznowienia zażywania opioidów, lata (SD)		16,5 (11,3)	16,2 (9,4)
Czas zażywania opioidów, lata (SD)		16,2 (12,4)	13,2 (10,0)
Częstotliwość zażywania substancji psychoaktywnych podczas ostatnich 6 miesięcy, średnia (SD)		275,9 (202,6)	303,9 (182,8)
Częstotliwość zażywania opioidów podczas ostatnich 6 miesięcy, średnia (SD)		81,3 (77,1)	73,9 (73,8)
Przewlekłe WZW typu C, n (%)		14 (22%)	30 (39%)

Tabela 457. Charakterystyka randomizowanego badania dotyczącego zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [278].

[278] Pani et al. 2000		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
RCT, podwójnie zamaskowane, wielośrodkowe, zrównoważone	Pacjenci w wieku 18-40 lat, uzależnieni od opioidów. Liczebność: <i>Zrandomizowani (populacja ITT) N=72</i> grupa badana: buprenorfina N=38,	Okres leczenia: 6 miesięcy. Okres obserwacji: 6 miesięcy.
		Oceniane punkty końcowe

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Ośrodki: Brak danych. Ocena w skali Jadad: 4/5 Ocena w skali GRADE: średnia. Sponsor: brak danych.	grupa kontrolna: metadon N=34. Schemat podania: Metadon podawany był w postaci syropu, natomiast buprenorfina w postaci tabletek. Początkowa dawka metadonu wynosiła 20 mg/dzień, a w ciągu 9 dni została stopniowo zwiększona do dawki podtrzymującej – 60 mg/dzień. Buprenorfina podawana była w dawce rosnącej przez pierwsze 7 dni (od 2 mg/dzień). Następnie uzyskano dawkę podtrzymującą – 9 mg/dzień.	<ul style="list-style-type: none"> retencja w leczeniu (odsetek uczestników kontynuujących udział w badaniu), odsetek uczestników, którzy uzyskali wynik ujemny obecności morfiny w próbkach moczu, redukcja zażywania heroiny, profil bezpieczeństwa.
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji Brak danych.	
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> wiek 18-40 lat, uzależnienie od opioidów w oparciu o kryterium DSM-IV, historia zażywania heroiny w ciągu ostatnich 2 lat, badanie moczu z wynikiem pozytywnym dla morfiny, przebywanie przez cały okres badania w miejscu umożliwiającym codzienne uczestnictwo w strukturze terapeutycznej. 		<ul style="list-style-type: none"> Ciężkie stany zdrowia, przez które udział w badaniu jest ryzykowny (np. aktywna gruźlica, ostre zapalenie wątroby, choroby układu krążenia lub nerek, niestabilna cukrzyca lub AIDS), aktualnie zdiagnozowany alkoholizm lub stan hipnotyczno-uspokajający, zażywanie leków przeciwpadaczkowych lub neuroleptyków, ciąża.
Komentarz i ograniczenia badania		
Badanie randomizowane (brak podanej metody randomizacji), wielośrodkowe, podwójnie zamaskowane. Dla zachowania zamaskowania, każdy z pacjentów codziennie przyjmował lek lub placebo w dwóch postaciach: syropu oraz tabletki.		

Tabela 458. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [278].

Analizowany parametr	Grupa badana (N=38)	Grupa kontrolna (N=34)
Wiek, lata (SD)	28 (4)	28 (5)
Czas trwania uzależnienia od heroiny, miesiące (SD)	170 (292)	108 (170)
Liczba osób leczonych wcześniej metadonem (SD)	1,9 (1,9)	1,4 (1,6)
Głód heroinowy, n (SD)	70,1 (24,6)	68,8 (27,7)
Głód kokainowy, n (SD)	22,1 (30,4)	20,1 (32,8)
Głód alkoholowy, n (SD)	2,8 (6,3)	7,7 (15,3)
DSM-IV-GAF (SD)	55,0 (12,2)	58,5(10,0)
SCL-90 (SD)	Somatyzacja	0,94 (0,5)
	Zachowania obsesyjno-kompulsyjne	0,96 (0,6)
	Wrażliwość interpersonalna	0,76 (0,6)
	Depresja	1,01 (0,6)
	Niepokój	0,67 (0,5)
	Gniew/wrogość	0,65 (0,4)
	Fobiczny niepokój	0,24 (0,2)
	Paranoja	0,72 (0,4)
Psychotyczność	0,50 (0,6)	0,63 (0,6)
Płeć męska, n (%)	35 (92,1%)	27 (79,4%)
Edukacja (<8 lat), n(%)	34 (89,5%)	21 (61,8)
Pracujący, n (%)	21 (55,3%)	23 (67,6%)

Tabela 459. Charakterystyka randomizowanego badania dotyczącego zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [279].

[279] Schottenfield et al. 2005		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
RCT, podwójnie zamaskowane, jednośrodkowe. Ośrodki: New Haven. Ocena w skali Jadad: 5/5 Ocena w skali GRADE: średnia. Sponsor: brak danych.	Pacjenci w wieku ≥18 lat, uzależnieni od opioidów. Liczebność: <i>Zrandomizowani (populacja ITT) N=72</i> grupa badana 1: buprenorfina + wzmacnianie motywacji N=39, grupa kontrolna 1: buprenorfina + symulacja wynagrodzenia N=43 grupa badana 2: metadon + wzmacnianie motywacji N=40 grupa kontrolna 2: metadon + symulacja wynagrodzenia N=40. Schemat podania: Metadon i buprenorfina podawane były doustnie lub podjęzykowo. Dawka leków była rosnąca w ciągu dwóch pierwszych tygodni leczenia: dla metadonu od 35 do 65 mg/dzień, dla buprenorfiny od 4 do 12 mg/dzień.	Okres leczenia: 24 tygodnie. Okres obserwacji: 24 tygodnie.
		Oceniane punkty końcowe

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	w próbkach moczu.
	Brak danych	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat, uzależnienie od opioidów w oparciu o kryterium DSM-IV, nadużywanie kokainy, bądź uzależnienie w oparciu o kryterium DSM-IV, udokumentowana historia uzależnienia od opioidów w ciągu przynajmniej ostatniego roku. 	<ul style="list-style-type: none"> Uzależnienie od alkoholu lub leków uspokajających, Istotny klinicznie stan zdrowia (np. Powiększony trzykrotnie poziom enzymów wątrobowych), Zaburzenia psychotyczne, choroba dwubiegunowa, depresja lub ryzyko samobójstwa, Ciąża, Brak umiejętności czytania lub znajomości języka angielskiego. 	
Komentarz i ograniczenia badania		
Badanie RCT, podwójnie zamaskowane (tabletki zawierające buprenorfine lub placebo były identyczne, podobnie kapsułki zawierające metadon lub placebo były identyczne), jednośrodkowe. Grupy jednolite pod względem demograficznym i klinicznym.		

Tabela 460. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [279].

Analizowany parametr	Grupa badana Buprenorfina		Grupa kontrolna Metadon	
	1 (n=39)	2 (n=43)	1 (n=40)	2 (n=40)
Płeć, n (%)				
Kobiety	15 (38,5%)	12 (27,9%)	15 (37,5%)	13 (32,5%)
Wiek, lata (SD)	35,1 (7,3)	35,9 (5,9)	36,7 (5,8)	36,9 (6,0)
Rasa biała, n (%)	25 (64,1%)	18 (41,9%)	24 (60,0%)	17 (42,5%)
Praca w pełnym wymiarze godzin, n (%)	16 (41,0%)	18 (41,9%)	16 (40,0%)	18 (45,0%)
Szkoła średnia lub wyższe, n (%)	29 (74,4%)	29 (67,4%)	27 (67,5%)	28 (70,0%)
Zażywanie narkotyków dożylnych, n (%)	17 (43,6%)	14 (32,6%)	25 (62,5%)	21 (52,5%)
Czas trwania zażywania heroiny, lata (SD)	9,7 (7,2)	8,3 (6,7)	9,4 (7,4)	9,6 (7,8)
Czas trwania zażywania kokainy, lata (SD)	11,2 (8,2)	9,4 (6,5)	8,0 (5,8)	10,1 (7,7)
Zażywanie kokainy w ciągu ostatnich 30 dni, dni (SD)	14,5 (11,5)	10,7 (9,7)	7,6 (8,0)	11,6 (9,9)
Wynik dodatni na obecność kokainy w moczu na początku badania, n (%)	32 (82,1%)	36 (83,7%)	30 (75,0%)	34 (87,2%)
Diagnoza zaburzeń osobowości, n (%)	12 (30,8%)	11 (25,6%)	11 (27,5%)	9 (22,5%)

Tabela 461. Charakterystyka kontynuacji randomizowanego badania dotyczącego zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [280].

[280] Gibson et al. 2008 (kontynuacja badania RCT Mattick et al. 2003 uwzględnionego w przeglądzie systematycznym Mattick et al. 2008)		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Non-RCT, otwarte, wielośrodkowe, w układzie równoległym, (brak danych jakiego typu <i>superiority/non-inferiority</i>), podtyp badania IIC. Ośrodki: 3 ośrodki w Australii. Ocena w skali <i>Jadad</i> : - Ocena w skali <i>GRADE</i> : niska. Sponsor: National Drug and Alcohol Research Centre, University of New South Wales, Sydney; Australian Government Department of Health and Ageing.	Dorosłe osoby uzależnione od opioidów, poddane terapii substytucyjnej. Liczebność: <i>Zrandomizowani (populacja ITT) N=405</i> grupa badana: buprenorfina N=200, grupa kontrolna: metadon N=205. Schemat podania: Brak danych. <u>Interwencje dodatkowe:</u> nie dotyczy.	Okres leczenia: 10 lat. Okres obserwacji: 10 lat. Oceniene punkty końcowe
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	<ul style="list-style-type: none"> czynnik predykcyjny ryzyka zgonu, przeżycie uczestników badania, odsetek zgonów i ich przyczyny.
	Brak danych.	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat, uzależnienie od opioidów według kryteriów DSM-IV, miejsce zamieszkania w pobliżu ośrodków leczenia, zgoda na udział w badaniu, 	<ul style="list-style-type: none"> brak danych. 	

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Komentarz i ograniczenia badania

Kontynuacja badania RCT Mattick et al. 2003 uwzględnionego w przeglądzie systematycznym Mattick et al. 2008, w którym znajduje się szczegółowa charakterystyka badania RCT, brak charakterystyki uczestników badania i liczby uczestników utraconych z badania, z wyjątkiem liczby zgónów.

Brak charakterystyki uczestników badania.

Tabela 462. Charakterystyka nierandomizowanego badania dotyczącego zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [281]-[282].

[281] Giacomuzzi et al. 2003, [282] Giacomuzzi et al. 2005			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
<p>Non-RCT, otwarte, wieloośrodkowe, w układzie równoległym, (brak danych jakiego typu <i>superiority/non-inferiority</i>), podtyp badania IIC.</p> <p>Ośrodki: 2 ośrodki w Austrii.</p> <p>Ocena w skali NOS: wiarygodne</p> <p>Ocena w skali GRADE: niska.</p> <p>Sponsor: brak danych.</p>	<p>Doroste osoby uzależnione od opioidów, poddane terapii substytucyjnej.</p> <p>Liczebność: <i>Zarejestrowani (populacja ITT) N=67</i> grupa badana: buprenorfina N=38, grupa kontrolna: metadon N=29. <i>Ukończyli badanie N=53</i> grupa badana: buprenorfina N=30, grupa kontrolna: metadon N=23.</p> <p>Schemat podania: Grupa badana: buprenorfina w dawce początkowej wynoszącej 2-8 mg/dobę 1. dnia, była zwiększana przez 6-7 dni do ustąpienia objawów odstawienia, wówczas dawka pozostawała już stabilna w zakresie 2-32 mg/dobę w zależności od indywidualnych potrzeb uczestników badania, średnia dobowy dawka buprenorfiny wyniosła 9,93 mg ± 7,24 mg (SD) na zakończenie badania, Grupa kontrolna: metadon w dawce początkowej wynoszącej 10-30 mg/dobę 1. dnia, był zwiększany do ustąpienia objawów odstawienia, wówczas dawka pozostawała już stabilna w zakresie 5-60 mg/dobę w zależności od indywidualnych potrzeb uczestników badania, średnia dobowy dawka metadonu wyniosła 24,54 mg ± 19,78 mg (SD) na zakończenie badania.</p> <p><u>Interwencje dodatkowe:</u> nie dotyczy.</p>	<p>Okres leczenia: 6 miesięcy. Okres obserwacji: 6 miesięcy.</p>	
			<p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena jakości życia, odsetek uczestników kontynuujących udział w badaniu.
		<p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p> <p>14/67 (20,9%*) uczestników utracono z badania ogółem, w grupie badanej (buprenorfina) 8/38 (21,1%*), w grupie kontrolnej (metadon) 6/29 (20,7%*).</p>	
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> zdiagnozowane uzależnienie od opioidów według kryteriów DSM-IV, zgoda na udział w badaniu. 		<ul style="list-style-type: none"> rozprawdzenie substancji uzależniających w ośrodku i agresywne zachowanie. 	
Komentarz i ograniczenia badania			
<p>Badanie non-RCT, otwarte; grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji); 14/67 (20,9%*) uczestników utracono z badania ogółem, w grupie badanej (buprenorfina) 8/38 (21,1%*) z powodu: zgonu N=2 (5,3%*), wycofania a badania z nieznanych przyczyn N=4 (10,5%*), zmiany terapii N=2 (5,3%*); grupie kontrolnej (metadon) 6/29 (20,7%*) z powodu: wycofania a badania z nieznanych przyczyn N=3 (10,3%*), zgonu N=1 (3,4%*), zmiany terapii N=2 (6,9%*).</p>			

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 463. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu dotyczącym zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [244]-[245].

Analizowane parametry	Grupa badana Buprenorfina N=30	Grupa kontrolna Metadon N=23
Wiek (lata), średnia (SD)	30,2 (7,4)	26,2 (5,2)
Płeć, n* (%)	Mężczyźni	23 (78,3)
	Kobiety	7 (21,7)
Zatrudnienie	Zatrudnieni, n* (%)	9 (30,4)
	Liczba godzin pracy w tygodniu, średnia (SD)	14,9 (23,1)
	Dochód na miesiąc	832,2 (1 194,5)
	Zasiłek, n* (%)	15 (63,3)
Stan zdrowia, n* (%)	Zakażenie wirusem HIV	0 (0)
	Zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B	3 (8,7)
	Zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C	20 (65,2)
	Problemy zdrowotne w ciągu ostatniego roku	23 (78,3)
	Problemy psychiczne w ciągu ostatniego roku	10 (34,8)
	Terapia farmakologiczna problemów psychicznych w	9 (30,4)

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



	ciągu ostatniego roku		
Czas wolny, n* (%)	Uprawianie sportu w ciągu ostatnich kilku tygodni	10 (34,8)	8 (36,7)
	Potrzeba większej ilości wolnego czasu	23 (77,3)	17 (73,3)
Sytuacja rodzinna, n* (%)	W związku małżeńskim	13 (43,5)	7 (30,0)
	Stanu wolnego	17 (56,5)	13 (50,0)
	Rozwiedzeni	0 (0)	5 (20,0)
	Posiadanie dzieci	10 (34,8)	10 (43,3)
Kontakty społeczne	Posiadanie dobrych przyjaciół, n* (%)	22 (73,9)	17 (74,1)
	Częstość kontaktów z przyjaciółmi w ciągu tygodnia, średnia (SD)	4,9 (2,7)	3,8 (2,3)
	Czas trwania uzależnienia, średnia (SD)	7,9 (5,0)	9,2 (6,1)

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 464. Charakterystyka nierandomizowanego badania dotyczącego zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [246].

[210] Pinto et al. 2010			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
<p>Non-RCT, otwarte, wieloośrodkowe, w układzie równoległym, (brak danych jakiego typu <i>superiority/inferiority</i>), podtyp badania IIC.</p> <p>Ośrodki: 5 ośrodków w Wielkiej Brytanii.</p> <p>Ocena w skali NOS: wiarygodne</p> <p>Ocena w skali GRADE: niska.</p> <p>Sponsor: East Norfolk and Waveney Research Consortium.</p>	<p>Dorośle osoby uzależnione od opioidów, poddane terapii substytucyjnej.</p> <p>Liczebność: <i>Zarejestrowani (populacja ITT) N=361</i> grupa badana: buprenorfina N=134, grupa kontrolna: metadon N=227. <i>Ukończyli badanie N=215</i> grupa badana: buprenorfina N=57, grupa kontrolna: metadon N=158.</p> <p>Schemat podania: Grupa badana: buprenorfina w średniej dobowej dawce: 6,9 mg (zakres: 2-12 mg) 1. dnia, 9,9 mg (zakres: 2-20 mg) 2. dnia, 11,3 mg (zakres: 4-20 mg) 3. dnia, maksymalna średnia dobowy dawka: 11,7 mg (zakres: 4-20 mg), Grupa kontrolna: metadon w średniej dobowej dawce: 50,7 mg (zakres: 0-135 mg) 1. dnia, 63,8 mg (zakres: 5-160 mg) 2. dnia, 69,6 mg (zakres: 5-170 mg) 3. dnia, maksymalna średnia dobowy dawka: 73,3 mg (zakres: 10-170 mg), dawki początkowe leków zwiększono przez 3 dni. Interwencje dodatkowe: nie dotyczy.</p>	<p>Okres leczenia: 6 miesięcy. Okres obserwacji: 6 miesięcy.</p> <p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek uczestników kontynuujących udział w badaniu przez 6 miesięcy lub pomyślna detoksyfikacja (czyli pozostawanie w abstynencji), redukcja stosowania substancji uzależniających mierzona z zastosowaniem testów toksykologicznych moczu, ocena jakości życia, stanu zdrowia fizycznego i psychicznego. 	
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	146/361 (40,4%*) uczestników utracono z badania ogółem, w grupie badanej (buprenorfina) 77/134 (57,5%*), w grupie kontrolnej (metadon) 69/227 (60,4%*).	
	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> uzależnienie od opiatów potwierdzone oceną kliniczną i co najmniej 2 pozytywnymi wynikami testów toksykologicznych moczu, brak leczenia w ciągu miesiąca przed włączeniem do badania, chęć rozpoczęcia terapii podtrzymującej i kryteria pozwalające na jej rozpoczęcie, zgodna na udział w badaniu. 	<ul style="list-style-type: none"> rozproszczenie substancji uzależniających w ośrodku i agresywne zachowanie. 		
Komentarz i ograniczenia badania			
<p>Badanie non-RCT, otwarte; grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji) z wyjątkiem dożylnego stosowania substancji uzależniających kiedykolwiek i aktualnie: 146/361 (40,4%*) uczestników utracono z badania ogółem, w grupie badanej (buprenorfina) 77/134 (57,5%*), w grupie kontrolnej (metadon) 69/227 (60,4%*) – nie podano przyczyn utraty uczestników z badania.</p>			

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 465. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu dotyczącym zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [246].

Analizowane parametry	Grupa badana Buprenorfina N=134	Grupa kontrolna Metadon N=227
Wiek (lata), średnia (SD)	32,4 (7,7)	33,1 (7,9)
Płeć, n (%)	Mężczyźni	163 (71,8)
	Kobiety*	54 (28,2)
Rasa, n (%)	Biała	217 (96,9)
	Wiek, w którym zakończono edukację, średnia (SD)	15,8 (2,6)

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Osoby będące w związku, n (%)		72 (53,7)	113 (49,8)
Sytuacja mieszkaniowa, n (%)	Stabilna	94 (70,2)	151 (66,8)
	Przejęciowa	35 (26,1)	68 (30,1)
	Bezdomni	5 (3,7)	7 (3,1)
Zatrudnienie, n (%)		18 (13,5)	26 (11,5)
Choroba psychiczna, n (%)		61 (45,9)	122 (54,0)
Choroba fizyczna, n (%)		54 (41,2)	115 (50,7)
Stosowanie leków psychotropowych, n (%)		48 (36,4)	101 (44,9)
Wiek, w który pierwszy raz zastosowano heroinę, średnia (zakres)		20 (17; 25)	19 (16; 25)
Dożylnie stosowanie substancji uzależniających (kiedykolwiek), n (%)^		107 (79,9)	200 (88,5)
Aktualne dożylnie stosowanie substancji uzależniających, n (%)^		64 (54,7)	144 (68,3)
Wcześniejsze leczenie metadonem, n (%)		76 (56,7)	145 (64,4)
Wcześniejsze leczenie buprenorfiną, n (%)		65 (48,5)	89 (39,2)
Wcześniejsza detoksyfikacja, n (%)		77 (58,3)	120 (53,6)
Partner stosujący substancje uzależniające, n (%)		38 (49,4)	72 (62,6)
Obecność w moczu, n (%)	Opiatów	122 (96,1)	211 (94,6)
	Kokainy	41 (32,5)	97 (43,7)
	Amfetaminy	9 (7,1)	10 (4,5)
	Benzodiazepin	26 (20,5)	57 (25,6)
	Haszyszu	59 (56,2)	90 (46,6)

* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ istotnie statystycznie ($p < 0,05$) różnice między porównywanymi grupami.

Tabela 466. Charakterystyka nierandomizowanego badania dotyczącego zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [247]-[248].

[247] Pinto et al. 2008, [248] Pinto et al. 2008			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
Non-RCT, otwarte, jednoośrodkowe, w układzie równoległym, (brak danych jakiego typu <i>superiority/non-inferiority</i>), podtyp badania IIC. Ośrodki: 1 ośrodek w Wielkiej Brytanii. Ocena w skali NOS : wiarygodne Ocena w skali GRADE : niska. Sponsor: Norfolk Primary Care Trusts.	Dorosłe osoby uzależnione od opiatów, poddane terapii substytucyjnej. Liczebność: <i>Zarejestrowani (populacja ITT) N=42</i> grupa badana: buprenorfina N=20, grupa kontrolna: metadon N=22. <i>Ukończyli badanie N=26</i> grupa badana: buprenorfina N=11, grupa kontrolna: metadon N=15. Schemat podania: 2-3 dni faza indukcji, dawka dostosowana do indywidualnych potrzeb uczestników badania. Brak danych dotyczących wysokości dawek leków. Interwencje dodatkowe: nie dotyczy.	Okres leczenia: 6 miesięcy. Okres obserwacji: 6 miesięcy. Oceniane punkty końcowe <ul style="list-style-type: none"> kontynuacja udziału w badaniu przez co najmniej 6 miesięcy, stosowanie opiatów i innych substancji uzależniających (mierzone za pomocą testów toksykologicznych moczu), nasilenie uzależnienia, jakość życia, profil bezpieczeństwa. 	
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji		
	26/42 (61,9%*) uczestników utracono z badania ogółem, w grupie badanej (buprenorfina) 9/20 (45%*), w grupie kontrolnej (metadon) 7/22 (32%*).		
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> uzależnienie od opiatów, co najmniej 2 pozytywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność substancji uzależniających, spełnienie kryteriów poddania się leczeniu podtrzymującemu (dopuszczono osoby uzależnione od wielu substancji uzależniających, alkoholu, ze współistniejącymi zaburzeniami psychicznymi), zgoda na udział w badaniu. 		<ul style="list-style-type: none"> niepełnienie kryteriów poddania się leczeniu podtrzymującemu, ciąża lub karmienie, wiek poniżej 18 lat. 	
Komentarz i ograniczenia badania			
Badanie non-RCT, otwarte; grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji); 26/42 (61,9%*) uczestników utracono z badania ogółem, w grupie badanej (buprenorfina) 9/20 (45%*) z powodu: nie uczestniczył w fazie indukcji N=1 (5%*), zaprzestał leczenia N=(10%*), został skazany na karę więzienia N=2 (10%*), inne przyczyny (agresywne zachowanie wobec personelu medycznego, zatrzymanie przez policję, oddanie fałszywej próbki moczu, przyjęcie na oddział psychiatryczny) N=4 (20%*), w grupie kontrolnej (metadon) 7/22 (32%*) z powodu: nie uczestniczył w fazie indukcji N=2 (9,1%*), zaprzestał leczenia N=3 (13,6%*), został skazany na karę więzienia N=1 (4,5%*), inne przyczyny (przedawkowanie) N=1 (4,5%*).			

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 467. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu dotyczącym zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [247]-[248].

Analizowane parametry	Grupa badana Buprenorfina N=20	Grupa kontrolna Metadon N=22
-----------------------	--------------------------------------	------------------------------------

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Wiek (lata), średnia (SD)		33,2 (7,9)	29,0 (6,0)
Płeć, n (%)	Meżczyźni	12 (60)	17 (77)
	Kobiety*	8 (40)	5 (23)
W związku (małżeńskim lub innym)		6 (30)	12 (55)
Rasa, n (%)	Biała	19 (95)	22 (100)
	Własne/ wynajmowane mieszkanie	13 (65)	8 (36)
Sytuacja mieszkaniowa, n (%)	Mieszkanie u rodziny/ przyjaciół	4 (20)	13 (59)
	Bezdomni	3 (15)	1 (4)
Niezatrudnieni, n (%)		16 (80)	16 (73)
Zakończenie edukacji przez 16. rokiem życia, n (%)		9 (45)	10 (46)
Zdiagnozowana choroba psychiczna, n (%)		8 (40)	8 (36)
Zdiagnozowana choroba fizyczna, n (%)		5 (25)	9 (41)
Czas trwania uzależnienia od opiatów, średnia (SD)		23,8 (6,9)	21,7 (5,8)
Dożylne stosowanie substancji uzależniających, n (%)		19 (95)	21 (95)
Wcześniejsze leczenie buprenorfiną, n (%)		8 (40)	17 (77)
Wcześniejsze leczenie metadonem, n (%)		6 (30)	3 (14)

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 468. Charakterystyka obserwacyjnego badania dotyczącego zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [249].

[286] Gerra et al. 2004		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Obserwacyjne, prospektywne, z grupą kontrolną, otwarte, jednoośrodkowe, w układzie równoległym, (brak danych jakiego typu <i>superiority/non-inferiority</i>), podtyp badania IIIA.</p> <p>Ośrodki: 1 ośrodek we Włoszech.</p> <p>Ocena w skali NOS: wiarygodne.</p> <p>Ocena w skali GRADE: niska.</p> <p>Sponsor: Addiction Research Center of Parma.</p>	<p>Dorośle osoby uzależnione od heroiny, poddane terapii substytucyjnej.</p> <p>Liczebność:</p> <p>Zarejestrowani (populacja ITT) N=154 grupa badana: buprenorfina N=76, grupa kontrolna: metadon N=78.</p> <p>Ukończyli badanie N=93 grupa badana: buprenorfina N=45, grupa kontrolna: metadon N=48.</p> <p>Schemat podania:</p> <p>Grupa badana: buprenorfina w średniej dawce 9,2 mg/dobę ± 3,4 mg/dobę (SD), 2-8 mg 1. dnia. Grupa kontrolna: metadon w średniej dawce 81,5 mg/dobę ± 36,4 mg/dobę (SD), 40 mg 1. dnia.</p> <p>Interwencje dodatkowe: nie dotyczy.</p>	<p>Okres leczenia: 12 tygodni. Okres obserwacji: 12 tygodni.</p>
	<p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek uczestników kontynuujących leczenie, odsetek uczestników pozostających w abstynencji od opioidów, jakość życia. 	
<p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p> <p>93/154 (60,4%*) uczestników utracono z badania ogółem, w grupie badanej (buprenorfina) 21/76 (40,8%*), w grupie kontrolnej (metadon) 30/78 (38,5%*).</p>		
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> uczestniczenie w programie leczenia podtrzymującego metadonem lub buprenorfiną w ciągu 12 miesięcy 2002 roku, zgoda na udział w badaniu. 		<ul style="list-style-type: none"> brak danych.
Komentarz i ograniczenia badania		
<p>Badanie obserwacyjne, prospektywne, z grupą kontrolną, otwarte; grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji); 93/154 (60,4%*) uczestników utracono z badania ogółem, w grupie badanej (buprenorfina) 21/76 (40,8%*), w grupie kontrolnej (metadon) 30/78 (38,5%*) wycofania z badania z nieznanymi przyczynami N=3 (10,3%*), zgonu N=1 (3,4%*), zmiany terapii N=2 (6,9%*) – nie podano przyczyn rezygnacji z udziału w badaniu.</p>		

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 469. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu dotyczącym zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [249].

Analizowane parametry	Grupa badana Buprenorfina N=76	Grupa kontrolna Metadon N=78
Wiek (lata), średnia	32	33
Płeć, n (%*)	Meżczyźni	55 (72,4)
	Kobiety	21 (37,6)
Czas trwania uzależnienia od heroiny (lata), średnia (SD)	9,5 (2,8)	10,7 (3,5)
Wcześniejsze stosowanie kokainy, n* (%)	10 (12,5)	9 (11,9)
Dobre funkcjonowanie społeczne, n* (%)	29 (37,7)	29 (36,8)
Bezrobotni, n* (%)	37 (48,4)	39 (50,5)

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Problemy z prawem, n* (%)	33 (43,6)	35 (45,2)
Problemy z alkoholem, n* (%)	13 (16,5)	15 (18,6)
Wcześniejsze leczenie metadonem, n* (%)	39 (51)	46 (59)
Wcześniejsze leczenie w ośrodku zamkniętym, n* (%)	29 (38)	32 (40,4)
Brak współistniejących zaburzeń psychicznych, n* (%)	41 (53,8)	41 (52,5)
Depresja, n* (%)	15 (19,7)	4 (17,9)

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 470. Charakterystyka obserwacyjnego badania dotyczącego zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [250].

[250] Vigezzi et al. 2006		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Obserwacyjne, prospektywne, z grupą kontrolną, otwarte, jednoośrodkowe, w układzie równoległym, (brak danych jakiego typu <i>superiority/non-inferiority</i>), podtyp badania IIIA. Ośrodki: 1 ośrodek w Włoszech. Ocena w skali NOS: wiarygodne. Ocena w skali GRADE: niska. Sponsor: brak danych.	Dorosłe osoby uzależnione od opiatów, poddane terapii substytucyjnej. Liczebność: <i>Zarejestrowani (populacja ITT) N=257</i> grupa badana: buprenorfina N=121, grupa kontrolna: metadon N=136. <i>Ukończyli badanie N=146</i> grupa badana: buprenorfina N=68*, grupa kontrolna: metadon N=78*. Schemat podania: Grupa badana: buprenorfina w średniej dawce 11 mg/dobę ± 6 mg/dobę (SD, mediana: 8 mg/dobę, zakres: 2-30 mg/dobę), dawka początkowa 2 mg/dobę, Grupa kontrolna: metadon w średniej dawce 54 mg/dobę ± 29 mg/dobę (SD, mediana: 50 mg/dobę, zakres: 4-140 mg/dobę), dawka początkowa 20 mg/dobę. Interwencje dodatkowe: nie dotyczy.	Okres leczenia: 24 miesiące. Okres obserwacji: 24 miesiące.
	Oceniane punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> odsetek uczestników kontynuujących leczenie, stosowanie substancji uzależniających (mierzone za pomocą testów toksykologicznych moczu).
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	111/257 (43,2%*) uczestników utracono z badania ogółem, w grupie badanej (buprenorfina) 53/121 (44%), w grupie kontrolnej (metadon) 58/136 (42,5%).
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> zdiagnozowane uzależnienie od opiatów według kryteriów DSM-IV, zgoda na udział w badaniu. 	Wykluczeni z terapii buprenorfiną: <ul style="list-style-type: none"> leczenie metadonem w dawce 25 mg/dobę, diagnoza choroby psychicznej według kryteriów DSM-IV oś I, niewydolność wątroby lub nerek w ciągu ostatnich 6 miesięcy, uzależnienie od alkoholu lub benzodiazepin, wiek poniżej 18 lat. Wykluczeni z terapii metadonem: <ul style="list-style-type: none"> ciężka niewydolność oddechowa, objawowa kamica pęcherzyka żółciowego, ciężka choroba trzustki, wcześniejsza klinicznie istotna nietolerancja metadonu. 	
Komentarz i ograniczenia badania		
Badanie obserwacyjne, prospektywne, z grupą kontrolną, otwarte; grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji); 111/257 (43,2%*) uczestników utracono z badania ogółem, w grupie badanej (buprenorfina) 53/121 (44%), w grupie kontrolnej (metadon) 58/136 (42,5%) – brak danych z jakich powodów.		

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 471. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu dotyczącym zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [250].

Analizowane parametry	Grupa badana Buprenorfina N=121	Grupa kontrolna Metadon N=136
Wiek (lata), średnia (SD)	34 (6)	35 (7)
Płeć, n (%*)	Mężczyźni	99 (81,8)
	Kobiety	22 (18,2)
Wykształcenie, n (%*)	Podstawowe	30 (22,1)
	Średnie niższe	21 (15,4)
	Średnie wyższe	76 (62,8)
	Wyższe	87 (64,0)
	Brak danych	22 (16,2)
Brak danych	5 (4,1)	1 (0,7)
Brak danych	1 (0,8)	5 (3,7)
Czas trwania uzależnienia od heroiny (lata), średnia (SD)	12 (6)	13 (7)
Zakażenie wirusem HIV, n (%*)	Zakażeni	21 (17,4)
	Niezakażeni	29 (21,3)
	Brak danych	74 (61,2)
Brak danych	26 (21,4)	36 (26,5)

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 472. Charakterystyka obserwacyjnego badania dotyczącego zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [251].

[251] Maremmani et al. 2007		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Obserwacyjne, prospektywne, z grupą kontrolną, otwarte, wieloośrodkowe, w układzie równoległym, (brak danych jakiego typu <i>superiority/non-inferiority</i>), podtyp badania IIIA.</p> <p>Ośrodki: Wieloośrodkowe (brak danych ile i gdzie).</p> <p>Ocena w skali NOS: wiarygodne.</p> <p>Ocena w skali GRADE: niska.</p> <p>Sponsor: Essex Italia.</p>	<p>Dorosłe osoby uzależnione od opioidów, poddane terapii substytucyjnej.</p> <p>Liczebność: <i>Zarejestrowani (populacja ITT) N=213</i> grupa badana: buprenorfina N=106, grupa kontrolna: metadon N=107. <i>Ukończyli badanie N=163</i> grupa badana: buprenorfina N=83, grupa kontrolna: metadon N=80.</p> <p>Schemat podania: Grupa badana: buprenorfina w średniej dobowej dawce 7,6 mg (SD: 4,6 mg, mediana: 8 mg, zakres: 1-32 mg) w 3. miesiącu leczenia, 5,1 mg (SD: 3,1 mg, mediana: 4 mg, zakres: 1-16 mg) w 12. miesiącu leczenia, Grupa kontrolna: metadon w średniej dobowej dawce 69,4 mg (SD: 26,4 mg, mediana: 60 mg, zakres: 30-190 mg) w 3. miesiącu leczenia, 61,68 mg (SD: 28,8 mg, mediana: 60 mg, zakres: 10-160 mg) w 12. miesiącu leczenia. Interwencje dodatkowe: nie dotyczy.</p>	<p>Okres leczenia: 12 miesięcy. Okres obserwacji: 12 miesięcy.</p>
	<p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek uczestników kontynuujących leczenie, • stosowanie substancji uzależniających (mierzone za pomocą testów toksykologicznych moczu), • stan psychiczny, • funkcjonowanie społeczne, • jakość życia, • profil bezpieczeństwa. 	
	<p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p> <p>50/213 (23,5%*) uczestników utracono z badania ogółem, w grupie badanej (buprenorfina) 83/106 (21,70%*), w grupie kontrolnej (metadon) 80/107 (25,34*).</p>	
<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • trwające co najmniej 1 rok uzależnienie, • zdiagnozowane uzależnienie od opioidów według kryteriów DSM-IV, • leczenie metadonem lub buprenorfiną trwające nie dłużej niż 3 miesiące, • wiek powyżej 18 lat, • zgoda na udział w badaniu. 	<p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak danych. 	
<p>Komentarz i ograniczenia badania</p> <p>Badanie obserwacyjne, prospektywne, z grupą kontrolną, otwarte; grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji); 50/213 (23,5%*) uczestników utracono z badania ogółem, w grupie badanej (buprenorfina) 83/106 (21,70%*), w grupie kontrolnej (metadon) 80/107 (25,34*), brak danych z jakich przyczyn nie ukończyli udziału w badaniu, podano jedynie, że 5 uczestników rozpoczęło inne leczenie.</p>		

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 473. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu dotyczącym zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [251].

Analizowane parametry	Grupa badana Buprenorfina N=106	Grupa kontrolna Metadon N=107
Wiek (lata), średnia (SD)	31 (6)	
Płeć, n (%)	Mężczyźni	176 (82,6)
	Kobiety*	37 (17,4)
Czas trwania edukacji poniżej 8 lat, n (%)	135 (63,4)	
Uzależnienie od kilku substancji, n (%)	89 (39,4)	
Bezrobotni, n (%)	81 (38,0)	
Otrzymujący pomoc państwa, n (%)	6 (2,8)	
Zakażeni wirusem HIV, n (%)	14 (6,6)	
Zaburzenia psychiczne, n (%)	151 (70,9)	
Czas trwania uzależnienia (miesiące), średnia (SD)	91 (4)	

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 474. Charakterystyka obserwacyjnego badania dotyczącego zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [252]-[257].

[252] Wittchen et al. 2005, [253] Soyka et al. 2006, [254] Wittchen et al. 2008, [255] Soyka et al. 2011, [256] Soyka et al. 2011, [257] Apelt et al. 2013		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Obserwacyjne, prospektywne, z grupą kontrolną, otwarte, wieloośrodkowe, w układzie równoległym, (brak danych jakiego typu <i>superiority/non-inferiority</i>), podtyp badania IIIA.</p> <p>Ośrodki: 223 lekarzy uczestniczyło w badaniu w Niemczech.</p> <p>Ocena w skali NOS: wiarygodne.</p> <p>Ocena w skali GRADE: niska.</p> <p>Sponsor: Essex Pharma GmbH, German Federal Ministry of Research and Technology.</p>	<p>Dorośle osoby uzależnione od opioidów, poddane terapii substytucyjnej.</p> <p>Liczebność: <i>Zarejestrowani (populacja ITT) N=2 694</i> grupa badana: buprenorfina N=662, grupa kontrolna: metadon N=2 132, grupa kontrolna II: kodeina/ inne leki N=19. <i>Ukończyli badanie N=1 631</i> grupa badana: buprenorfina N=619, grupa kontrolna: metadon N=1 823, grupa kontrolna II: kodeina/ inne leki N=16.</p> <p>Schemat podania: Dawki dostosowane do potrzeb uczestników badania, brak danych o ich wysokości.</p> <p>Interwencje dodatkowe: nie dotyczy.</p>	<p>Okres leczenia: 1 rok. Okres obserwacji: 6 lat.</p>
		<p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek uczestników kontynuujących leczenie, • odsetek uczestników pozostających w abstynencji, • odsetek zgonów, • stosowanie substancji uzależniających (mierzone w oparciu o testy toksykologiczne moczu), • stan zdrowia.
		<p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p> <p>830/ 2 694 (30,8%*) uczestników utracono z badania ogółem, w grupie badanej (buprenorfina) 43/662 (6,5%*), w grupie kontrolnej (metadon) 309/2 132 (14,5%*), w grupie kontrolnej II (kodeina/ inne leki) 3/19 (15,8%*).</p>
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • wiek co najmniej 16 lat, • zdiagnozowane uzależnienie od opioidów, • aktualne leczenie podtrzymujące metadonem lub buprenorfiną, • zgoda na udział w badaniu. 		<ul style="list-style-type: none"> • choroba o ostrym przebiegu, • ciężkie zaburzenia poznawcze, które mogłyby wpłynąć na ocenę uczestnika dotyczącą leczenia, • niechęć do wypełnienia wymagań protokołu badania w tym dostarczenie próbek moczu do testów toksykologicznych.
Komentarz i ograniczenia badania		
<p>Badanie obserwacyjne, prospektywne, z grupą kontrolną, otwarte; charakterystyka wyjściowa jest wspólna dla wszystkich uczestników (patrz tabela z charakterystyką populacji); 830/ 2 694 (30,8%*) uczestników utracono z badania ogółem z powodu: zgonu N=28 (1,0%*), usunięcia z badania (nieprzestrzeganie wymagań protokołu badania) N=119 (4,4%*), zmiana miejsca zamieszkania N=254 (8,6%*), inne powody N=155 (5,8%*), w grupie badanej (buprenorfina) 43/662 (6,5%*), w grupie kontrolnej (metadon) 309/2 132 (14,5%*), w grupie kontrolnej II (kodeina/ inne leki) 3/19 (15,8%*).</p>		

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 475. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu dotyczącym zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [252]-[257].

Analizowane parametry		Grupa badana Buprenorfina N=662	Grupa kontrolna Metadon N=2 132
		Wiek (lata), średnia (SD, zakres)	
Płeć, n* (%)	Mężczyźni	1 843 (68,4)	
	Kobiety	851 (31,6)	
Czas trwania edukacji (lata), średnia (SD, zakres)		11,1 (1,8, 1-20)	
Wiek, w którym pierwszy raz zastosowano substancje uzależniające (z wyjątkiem nikotyny) (lata), średnia (SD)	Mężczyźni	19,2 (3,9)	
	Kobiety	18,9 (3,8)	
Zakażenie wirusem HIV, n* (%)		159 (5,9)	
Zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C, n* (%)		1 654 (61,4)	
Zdiagnozowano choroba, n* (%)		975 (36,2)	
Zdiagnozowano choroba psychiczna, n* (%)		1 775 (65,9)	

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 476. Charakterystyka obserwacyjnego badania dotyczącego zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [258].

[258] Moratti et al. 2011		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Obserwacyjne, prospektywne, z grupą kontrolną, otwarte, jednośrodkowe, w układzie równoległym, (brak danych jakiego typu <i>superiority/non-inferiority</i>), podtyp badania IIIA.</p> <p>Ośrodki: 1 ośrodek we Włoszech.</p> <p>Ocena w skali NOS: wiarygodne.</p> <p>Ocena w skali GRADE: niska.</p> <p>Sponsor: Drug Addiction Centre in Udine, Italy.</p>	<p>Dorosłe osoby uzależnione od opioidów, poddane terapii substytucyjnej.</p> <p>Liczebność: <i>Zarejestrowani (populacja ITT) N=410</i> grupa badana: buprenorfina N=126, grupa kontrolna: metadon N=284. <i>Ukończyli badanie N=307</i> grupa badana: buprenorfina N=93, grupa kontrolna: metadon N=214.</p> <p>Schemat podania: Grupa badana: buprenorfina w średniej dobowej dawce 13 mg (zakres: 0,5-32 mg), Grupa kontrolna: metadon w średniej dobowej dawce 81 mg (zakres: 5-780 mg). Interwencje dodatkowe: nie dotyczy.</p>	<p>Okres leczenia: brak danych.</p> <p>Okres obserwacji: brak danych.</p>
	<p>Oceniane punkty końcowe</p>	<p>• dożylnie stosowanie buprenorfiny.</p>
	<p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p> <p>103/410 (25,1%*) uczestników nie wypełniło kwestionariusza, w grupie badanej (buprenorfina) 33/126 (26,2%*), w grupie kontrolnej (metadon) 70/284 (24,6%*).</p>	
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> leczenie podtrzymujące za pomocą buprenorfiny lub metadonu uzależnienia od opioidów w ośrodku, zgoda na udział w badaniu. 		<ul style="list-style-type: none"> brak danych.
Komentarz i ograniczenia badania		
<p>Badanie obserwacyjne, prospektywne, z grupą kontrolną, otwarte; grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji); 103/410 (25,1%*) uczestników nie wypełniło kwestionariusza, w grupie badanej (buprenorfina) 33/126 (26,2%*), w grupie kontrolnej (metadon) 70/284 (24,6%*).</p>		

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 477. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu dotyczącym zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [258].

Analizowane parametry		Grupa badana Buprenorfina N=93	Grupa kontrolna Metadon N=214
Płeć, n (%)	Mężczyźni	71 (76,34)	161 (75,23)
	Kobiety	19 (20,43)	44 (20,56)
	Brak danych	3 (3,23)	9 (4,21)
Grupa wiekowa, n (%)	15-20 lat	2 (2,15)	4 (1,87)
	21-25 lat	22 (23,66)	22 (10,28)
	26-30 lat	18 (19,35)	37 (17,29)
	31-40 lat	27 (29,03)	76 (35,51)
	41-50 lat	(21,58)	72 (33,64)
	Brak danych	(3,23)	3 (1,41)

Tabela 478. Charakterystyka obserwacyjnego badania dotyczącego zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [259].

[259] Pirnay et al. 2004		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Obserwacyjne, retrospektywne, jednośrodkowe, z grupą kontrolną, otwarte, w układzie równoległym, (brak danych jakiego typu <i>superiority/non-inferiority</i>), podtyp badania IIIC.</p> <p>Ośrodki: 1 ośrodek we Francji.</p> <p>Ocena w skali NOS: wiarygodne.</p> <p>Ocena w skali GRADE: niska.</p> <p>Sponsor: Schering-Plough, France.</p>	<p>Dorosłe osoby uzależnione od opioidów, poddane terapii substytucyjnej.</p> <p>Liczebność: <i>Zarejestrowani N=79 (spośród 1 600 przebadanych przypadków)</i> grupa badana: buprenorfina N=34, grupa kontrolna: metadon N=35.</p> <p>Schemat podania: Brak danych dotyczących dawkowania leków. Interwencje dodatkowe: nie dotyczy.</p>	<p>Okres leczenia: brak danych.</p> <p>Okres obserwacji: 5 lat.</p>
	<p>Oceniane punkty końcowe</p>	<p>• odsetek zgonów i ich przyczyny.</p>
	<p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p> <p>Nie dotyczy</p>	
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



<ul style="list-style-type: none"> dane dotyczące zgonów zgłoszone przez patologów, raporty policyjne, testy toksykologiczne potwierdzające obecność buprenorfiny lub metadonu w tkankach. 	<ul style="list-style-type: none"> brak danych.
Komentarz i ograniczenia badania	
Badanie obserwacyjne, retrospektywne, z grupą kontrolną, otwarte; grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji).	

Tabela 479. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu dotyczącym zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [259].

Analizowane parametry	Grupa badana Buprenorfina N=34	Grupa kontrolna Metadon N=35
Wiek (lata), mediana (zakres)	33 (20-48)	33 (23-47)
Płeć, n (%*)	Mężczyźni	24 (70,6)
	Kobiety	7 (29,4)
	Brak danych	8 (25,7)
Podanie dożylnie, n (%*)	3 (8,8)	1 (2,9)
	7 (29,4)	b.d.

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 480. Charakterystyka obserwacyjnego badania dotyczącego zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [260].

[260] Gibson et al. 2007		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Obserwacyjne, retrospektywne, z grupą kontrolną, otwarte, jednośrodkowe, w układzie równoległym, (brak danych jakiego typu <i>superiority/non-inferiority</i>), podtyp badania IIIC. Ośrodki: 1 ośrodek w Australii. Ocena w skali NOS : wiarygodne. Ocena w skali GRADE : niska. Sponsor: Australian Government Department of Health and Ageing.	Dorosłe osoby uzależnione od opioidów, poddane terapii substytucyjnej. Liczebność: <i>Zarejestrowani N=313 (spośród 66 659 przypadków)</i> grupa badana: buprenorfina N=1, grupa kontrolna: metadon N=282, grupa kontrolna II: naltrekson N=32. Schemat podania: Brak danych dotyczących dawkowania leków. Interwencje dodatkowe: nie dotyczy.	Okres leczenia: brak danych. Okres obserwacji: 3 lata. Oceniane punkty końcowe
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	<ul style="list-style-type: none"> odsetek zgonów i ich przyczyny.
	Nie dotyczy	
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> zgony związane ze stosowaniem buprenorfiny, metadonu, naltreksonu. 		<ul style="list-style-type: none"> brak danych.
Komentarz i ograniczenia badania		
Badanie obserwacyjne, retrospektywne, z grupą kontrolną, otwarte; brak wyjściowej charakterystyki populacji.		

Brak wyjściowej charakterystyki populacji.

Tabela 481. Charakterystyka obserwacyjnego badania dotyczącego zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [267].

[267] Bell et al. 2006		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Obserwacyjne, retrospektywne, z grupą kontrolną, otwarte, jednośrodkowe, w układzie równoległym, (brak danych jakiego typu <i>superiority/non-inferiority</i>), podtyp badania IIIC. Ośrodkami: 1 ośrodek w Australii. Ocena w skali NOS : wiarygodne. Ocena w skali GRADE :	Młodzież uzależniona od opioidów, poddana terapii substytucyjnej. Liczebność: <i>Zarejestrowani (populacja ITT) N=61 (brak danych dla 1 uczestnika)</i> grupa badana: buprenorfina N=25, grupa kontrolna: metadon N=20, grupa kontrolna II: leczenie objawowe N=15. <i>Ukończyli leczenie N=10</i> grupa badana: buprenorfina N=3, grupa kontrolna: metadon N=4, grupa kontrolna II: leczenie objawowe N=3. Schemat podania: Grupa badana: buprenorfina w maksymalnej średniej dobowej dawce 9,3 mg (SD: 3,2 mg, zakres: 4-16 mg), Grupa kontrolna: metadon w maksymalnej średniej dobowej dawce 52,3 mg (SD: 23,3 mg, zakres: 20-90 mg).	Okres leczenia: 155,8 dni (średnia, SD: 260,6; zakres: 1-1 122). Okres obserwacji: 3 lata. Oceniane punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> odsetek uczestników kontynuujących udział w badaniu, odsetek uczestników ponownie
	Nie dotyczy	

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



niska. Sponsor: brak danych.	Interwencje dodatkowe: nie dotyczy.	rozpoczynających leczenie.
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	
	37/60 (67,3%) uczestników nie ukończyło leczenia ogółem, w grupie badanej (buprenorfina) 19/25 (76,0%), w grupie kontrolnej (metadon) 9/20 (52,9%), w grupie kontrolnej II (leczenie objawowe) 9/15 (69,2%).	
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> młodzież w wieku poniżej 18 lat ze zdiagnozowanym uzależnieniem od opioidów. 		<ul style="list-style-type: none"> brak danych.
Komentarz i ograniczenia badania		
Badanie obserwacyjne, retrospektywne, z grupą kontrolną, otwarte; grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji) z wyjątkiem drogi stosowania heroiny; 37/60 (67,3%) uczestników nie ukończyło leczenia ogółem, w grupie badanej (buprenorfina) 19/25 (76,0%), w grupie kontrolnej (metadon) 9/20 (52,9%), w grupie kontrolnej II (leczenie objawowe) 9/15 (69,2%) – brak danych z jakich powodów.		

Tabela 482. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu dotyczącym zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [267].

Analizowane parametry		Grupa badana Buprenorfina N=25	Grupa kontrolna Metadon N=20
Wiek (lata), średnia (SD; zakres)		16,1 (1,0; 14-17)	16,7 (0,6; 15-17)
Płeć, n (%)	Chłopcy	11 (44,0)	5 (25,0)
	Dziewczęta*	14 (54,0)	15 (75,0)
Wiek, w którym pierwszy raz zastosowano heroinę (lata), średnia (SD; zakres)		14,0 (1,4; 11-16)	13,8 (1,1; 12-16)
Wiek, w którym wystąpiło uzależnienie (lata), średnia (SD; zakres)		14,6 (1,3; 12-17)	14,6 (0,9; 13-16)
Palenie heroiny, n* (%)		12 (46)	3 (15)
Problemy z prawem, n* (%)		11 (45)	12 (61)

Charakterystykę wyjściową populacji podano tylko dla leczonych buprenorfiną lub metadonem. * wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 483. Charakterystyka obserwacyjnego badania dotyczącego zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [262].

[226] Auriacombe et al. 2001			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
Obserwacyjne, retrospektywne, z grupą kontrolną, otwarte, jednośrodkowe, w układzie równoległym, (brak danych jakiego typu <i>superiority/non-inferiority</i>), podtyp badania IIIC. Ośrodki: 1 ośrodek we Francji. Ocena w skali NOS: wiarygodne. Ocena w skali GRADE: niska. Sponsor: brak danych.	Dorosłe osoby uzależnione od opioidów, poddane terapii substytucyjnej. Liczebność: <i>Zarejestrowani N=142 260</i> grupa badana: buprenorfina N=132 900, grupa kontrolna: metadon N=9 360. Schemat podania: Brak danych dotyczących dawkowania leków. Interwencje dodatkowe: nie dotyczy.	Okres leczenia: brak danych. Okres obserwacji: 5 lat. Oceniane punkty końcowe	
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	Nie dotyczy.	<ul style="list-style-type: none"> odsetek zgonów z powodu przedawkowania.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> zgony spowodowane przedawkowaniem buprenorfiny lub metadonu. 		<ul style="list-style-type: none"> brak danych. 	
Komentarz i ograniczenia badania			
Badanie obserwacyjne, retrospektywne, z grupą kontrolną, otwarte; brak wyjściowej charakterystyki populacji.			

* wartości obliczone przez autorów analizy. Brak wyjściowej charakterystyki populacji.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 484. Charakterystyka obserwacyjnego badania dotyczącego zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [263].

[263] Soyka et al. 2006		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Obserwacyjne, z grupą kontrolną, retrospektywne, w układzie równoległym, jednoosrodkowe, (brak danych jakiego typu <i>superiority/non-inferiority</i>), podtyp badania IIIC. Ośrodki: 1 ośrodek w Niemczech. Ocena w skali NOS : wiarygodne. Ocena w skali GRADE : niska. Sponsor: brak danych.	Dorosłe osoby uzależnione od opioidów, poddane terapii substytucyjnej. Liczebność: Zarejestrowani <i>N</i> =3 401 (2003 rok) grupa badana: buprenorfina <i>N</i> =337, grupa kontrolna: metadon <i>N</i> =2 950, grupa kontrolna II: kodeina/ inne leki <i>N</i> =114. Schemat podania: Brak danych dotyczących dawkowania leków. Interwencje dodatkowe: nie dotyczy.	Okres leczenia: brak danych. Okres obserwacji: 2 lata.
	Oceniane punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> odsetek zgonów i ich przyczyny.
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji Nie dotyczy	
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> uzależnienie od opioidów i leczenie podtrzymujące metadonem lub buprenorfiną lub innymi lekami. 		<ul style="list-style-type: none"> brak danych
Komentarz i ograniczenia badania		
Badanie obserwacyjne, retrospektywne, z grupą kontrolną, otwarte; brak wyjściowej charakterystyki populacji.		

* wartości obliczone przez autorów analizy. Brak wyjściowej charakterystyki populacji.

Tabela 485. Charakterystyka obserwacyjnego badania dotyczącego zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [264]-[266].

[264] Degenhardt et al. 2009, [265] Degenhardt (materiały od Zamawiającego), [266] Burns et al. 2009		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Obserwacyjne, z grupą kontrolną, retrospektywne, w układzie równoległym, jednoosrodkowe, (brak danych jakiego typu <i>superiority/non-inferiority</i>), podtyp badania IIIC. Ośrodki: 1 ośrodek w Australii. Ocena w skali NOS : wiarygodne. Ocena w skali GRADE : niska. Sponsor: Australian Government Department of Health and Ageing.	Dorosłe osoby uzależnione od opioidów, poddane terapii substytucyjnej. Liczebność: Zarejestrowani <i>N</i> =42 690 grupa badana: buprenorfina <i>N</i> =4 493 (lata 2001-2006), grupa kontrolna: metadon <i>N</i> =6 366 (lata 2001-2006). Schemat podania: Brak danych dotyczących dawkowania leków. Interwencje dodatkowe: nie dotyczy.	Okres leczenia: 198 dni (mediana trwania epizodów leczenia). Okres obserwacji: 20 lat (1985-2006)
	Oceniane punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> odsetek zgonów, wskaźnik umieralności, odsetek uczestników kontynuujących leczenie, czynniki predykcyjne ryzyka zgonu.
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji Nie dotyczy	
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> zdiagnozowane uzależnienie od opioidów leczone buprenorfiną lub metadonem w latach 1985-2006. 		<ul style="list-style-type: none"> nieleczeni, uczestniczenie w czasowych programach leczenia, osoby leczące się w różnych stanach, uczestniczenie w badaniach klinicznych.
Komentarz i ograniczenia badania		
Badanie obserwacyjne, retrospektywne, z grupą kontrolną, otwarte; grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji).		

Tabela 486. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu dotyczącym zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [264]-[266].

Analizowane parametry		Grupa badana Buprenorfina <i>N</i> =4 493	Grupa kontrolna Metadon <i>N</i> =6 366
Płeć, <i>n</i> (%)	Mężczyźni	1 312 (29,2)	2 027 (32,0)
	Kobiety	3 181 (70,8)	4 309 (68,0)
Grupa wiekowa, <i>n</i> (%)	<20 lat	401 (8,9)	581 (9,2)
	20-29 lat	2 436 (54,2)	3 209 (50,6)
	30-39 lat	1 155 (25,7)	1 762 (27,8)
	≥40 lat	501 (11,2)	784 (12,4)
Miejsce otrzymywania leku, <i>n</i> (%)	Ośrodek leczenia	3 263 (72,6)	3 717 (58,7)

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



	Ośrodek wspierający	180 (4,0)	1 668 (26,3)
	Apteka	389 (8,7)	756 (11,9)
	Inne	661 (14,7)	195 (3,1)

Tabela 487. Charakterystyka obserwacyjnego badania dotyczącego zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [261].

[261] Bell et al. 2009			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
<p>Obserwacyjne, z grupą kontrolną, retrospektywne, w układzie równoległym, jednoośrodkowe, (brak danych jakiego typu <i>superiority/non-inferiority</i>), podtyp badania IIIC. Ośrodki: 1 ośrodek w Australii. Ocena w skali NOS: wiarygodne. Ocena w skali GRADE: niska. Sponsor: NSW Mental Health and Drug and Alcohol Research Grants Program.</p>	<p>Doroste osoby uzależnione od opioidów, poddane terapii substytucyjnej. Liczebność: <i>Zarejestrowani N=73</i> grupa badana: buprenorfina N=10, grupa kontrolna: metadon N=63. <i>Analiza objęta N=67</i> grupa badana: buprenorfina N=7, grupa kontrolna: metadon N=60. Schemat podania: Brak danych dotyczących dawkowania leków. Interwencje dodatkowe: nie dotyczy.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> brak danych. <u>Okres obserwacji:</u> 9 miesięcy.</p> <p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek zgonów, w tym zgonów spowodowanych przedawkowaniem. 	
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji		
	<p>Analiza nie objęła 6/73 (8,2%*) przypadków zgonów ogółem, w grupie badanej (buprenorfina) 3/10 (30,0%*) i w grupie kontrolnej (metadon) 3/63 (4,8%*).</p>		
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> badanie toksykologiczne potwierdziło obecność buprenorfiny lub metadonu w tkankach. 		<ul style="list-style-type: none"> nieznane źródło, z którego leki pochodziły. 	
Komentarz i ograniczenia badania			
<p>Badanie obserwacyjne, retrospektywne, z grupą kontrolną, otwarte; brak wyjściowej charakterystyki populacji (podano wspólną charakterystykę niezależnie od stosowanego leczenia).</p>			

* wartości obliczone przez autorów analizy. Brak wyjściowej charakterystyki populacji.

Tabela 488. Charakterystyka obserwacyjnego badania dotyczącego zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [268].

[268] Bell et al. 2009			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
<p>Obserwacyjne, z grupą kontrolną, retrospektywne, w układzie równoległym, jednoośrodkowe, (brak danych jakiego typu <i>superiority/non-inferiority</i>), podtyp badania IIIC. Ośrodki: 1 ośrodek w Australii. Ocena w skali NOS: wiarygodne. Ocena w skali GRADE: niska. Sponsor: Reckitt Benckiser, Schering Plough.</p>	<p>Doroste osoby uzależnione od opioidów, poddane terapii substytucyjnej. Liczebność: <i>Zarejestrowani N=5 992</i> grupa badana: buprenorfina N=3 349, grupa kontrolna: metadon N=2 643. Schemat podania: Brak danych dotyczących dawkowania leków. Interwencje dodatkowe: nie dotyczy.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 213 i 439 dni (średnie w grupie badanej i kontrolnej). <u>Okres obserwacji:</u> 4 lata.</p> <p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek uczestników kontynuujących leczenie, odsetek uczestników ponownie rozpoczynających leczenie, odsetek zgonów. 	
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji		
	<p>1 523/ 5 992 (25,4%*) uczestników utracono z badania ogółem w ciągu pierwszych 2 tygodni leczenia, w grupie badanej (buprenorfina) 1 206*/ 3 349 (36%), w grupie kontrolnej (metadon) 317*/ 2 643 (12%).</p>		
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> uzależnienie od opioidów leczone metadonem lub buprenorfiną. 		<ul style="list-style-type: none"> pierwszy epizod leczenia miał miejsce w więzieniu, pierwszy epizod leczenia zarejestrowano jako wycofanie, a nie leczenie podtrzymujące, osoby zarejestrowane, ale nieleczone. 	
Komentarz i ograniczenia badania			
<p>Badanie obserwacyjne, retrospektywne, z grupą kontrolną, otwarte; grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji).</p>			

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 489. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu dotyczącym zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [268].

Analizowane parametry		Grupa badana Buprenorfina N=3 349	Grupa kontrolna Metadon N=2 643
Wiek (lata), średnia		28,6	30,1
Grupa wiekowa, n (%)	<22 lat	668 (20)	424 (16)
	22-25 lat	827 (25)	592 (22)
	26-30 lat	738 (22)	574 (22)
	31-38 lat	655 (20)	634 (24)
	>38 lat	461 (14)	419 (16)
Płeć, n (%)	Mężczyźni	2 363 (71*)	1 715 (75*)
	Kobiety	986 (29)	928 (35)

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 490. Charakterystyka obserwacyjnego badania dotyczącego zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [269].

[269] Clark et al. 2011		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Obserwacyjne, z grupą kontrolną, retrospektywne, w układzie równoległym, jednoośrodkowe, (brak danych jakiego typu <i>superiority/non-inferiority</i>), podtyp badania IIIC. Ośrodki: 1 ośrodek w Stanach Zjednoczonych. Ocena w skali NOS: wiarygodne. Ocena w skali GRADE: niska. Sponsor: brak danych.	Dorosłe osoby uzależnione od opioidów, poddane terapii substytucyjnej. Liczebność: <i>Zarejestrowani N=26 939</i> grupa badana: buprenorfina N=10 248, grupa kontrolna: metadon N=16 691. Schemat podania: Brak danych dotyczących dawkowania leków. Interwencje dodatkowe: nie dotyczy.	Okres leczenia: brak danych. Okres obserwacji: 4 lata.
		Oceniane punkty końcowe <ul style="list-style-type: none"> • odsetek uczestników kontynuujących leczenie, • odsetek uczestników powracających do uzależnienia, • odsetek zgonów.
Osoby utracone z okresu badania i obserwacji		
Nie dotyczy		
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • wiek 16-65 lat, • zdiagnozowane uzależnienie od opioidów. 		<ul style="list-style-type: none"> • brak danych.
Komentarz i ograniczenia badania		
Badanie obserwacyjne, retrospektywne, z grupą kontrolną, otwarte; grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji).		

Tabela 491. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu dotyczącym zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [269].

Analizowane parametry		Grupa badana Buprenorfina N=10 248	Grupa kontrolna Metadon N=16 691
Wiek (lata), średnia (SD)		33,6 (9,9)	33,9 (9,7)
Płeć, n* (%)	Mężczyźni	5 841 (57)	9 681 (58)
	Kobiety	4 407 (43)	7 010 (42)
Rasa biała, n* (%)		6 764 (66)	10 682 (64)
Leczenie w ośrodku uzależnienia, n* (%)		2 562 (25)	4 673 (28)
Leczenie w ośrodku podstawowej opieki zdrowotnej, n* (%)		5 944 (58)	10 682 (64)
Opłata za leczenie, n* (%)		1 742 (17)	1 335 (8)
Ocena stanu zdrowia, średnia (SD)		0,79 (0,90)	0,82 (0,91)
Liczba współistniejących chorób psychicznych, średnia (SD)		1,26 (1,37)	1,02 (1,28)
Liczba współistniejących chorób fizycznych, średnia (SD)		0,56 (0,91)	0,58 (0,93)
Stosowanie innego leczenia, n* (%)	Metadon	3 484 (34)	16 691 (100)
	Buprenorfina	10 248 (100)	3 505 (21)
	Nieleczeni	2 869 (28)	3 338 (20)
Pokrycie kosztów przez Medicaid w ciągu 12 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia, n* (%)	12 miesięcy	6 764 (66)	9 347 (56)
	9-11 miesięcy	1 845 (18)	3 338 (20)
	1-8 miesięcy	1 537 (15)	3 505 (21)

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



	0 miesięcy	<102 (<1)	501 (3)
--	-------------------	-----------	---------

* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 492. Charakterystyka badania obserwacyjnego dotyczącego zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [270].

[270] Barnett et al. 2009		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Retrospektywne badanie obserwacyjne, z grupą kontrolną, jednośrodkowe, podtyp IIIC. Ośrodki: ośrodek w Stanach Zjednoczonych. Ocena w skali GRADE: niska. Sponsor: Department of Veterans Affairs, Veterans Health Administration, Health Services Research and Development Service Quality Enhancement Research Initiative Program (RRP-06-186).	Osoby uzależnione od opioidów, poddane terapii substytucyjnej w 2005 roku. Liczebność: Włączeni do badania uczestnicy poddani zostali terapii substytucyjnej w 2005 roku, N=8 797: grupa badana: buprenorfina n=606, grupa kontrolna: metadon n=8 191. Schemat podania: Średnia dobowa dawka buprenorfiny wyniosła 14,1 mg (brak danych dotyczących średniej dawki metadonu). Interwencje dodatkowe: brak danych.	Okres leczenia: 143-284 dni (w poszczególnych grupach). Okres obserwacji: około 1 roku.
	Oceniane punkty końcowe <ul style="list-style-type: none"> kontynuacja terapii substytucyjnej, liczba wizyt kontrolnych w ośrodkach leczenia, koszty związane z terapią substytucyjną. 	
O osoby utracone z okresu badania i obserwacji Brak danych.		
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> uzależnienie od opioidów, udział w terapii substytucyjnej. 		<ul style="list-style-type: none"> brak danych.
Komentarz i ograniczenia badania		
Retrospektywne badanie obserwacyjne, odnotowano różnice w charakterystyce wyjściowej uczestników badania.		

Tabela 493. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu dotyczącym zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [270].

Analizowany parametr	Grupa badana Buprenorfina (buprenorfina i metadon)^ N=606	Grupa kontrolna Metadon N=8 191
Wiek (lata), średnia**	50,0	53,2
Zgon w danym roku, n* (%)	27 (4,5)	573 (7,0)
Zakażenie wirusem HIV/ zachorowanie na AIDS, n* (%)**	14 (2,3)	377 (4,6)
Zapalenie wątroby typu C, n* (%)	244 (40,3)	3 653 (44,6)
Ból pleców, n* (%)**	173 (28,5)	1 802 (22,0)
Schizofrenia, n* (%)**	19 (3,1)	516 (6,3)
Zespół stresu pourazowego, n* (%)	130 (21,5)	1 925 (23,5)
Uzależnienie/ nadużywanie opioidów, n* (%)	575 (94,9)	6 954 (84,9)
Uzależnienie/ nadużywanie alkoholu, n* (%)**	284 (46,9)	3 227 (39,4)
Uzależnienie/ nadużywanie kokainy, n* (%)	211 (34,8)	3 219 (39,3)
Uzależnienie/ nadużywanie amfetaminy, n* (%)**	30 (5,4)	197 (2,4)

* wartości obliczone przez autorów analizy. ** istotna statystycznie różnica (p<0,01) między porównywanymi grupami. ^ buprenorfina n=428, buprenorfina i metadon n=124.

Tabela 494. Charakterystyka retrospektywnego badania klinicznego dotyczącego zastosowania buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [308].

[271] Serpelloni et al. 2013		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Badanie retrospektywne, z grupą kontrolną, jednośrodkowe, w układzie równoległym, otwarte, podtyp IIIC. Ośrodki: Jednośrodkowe (1 ośrodek we Włoszech). Ocena w skali Jadad: -	Dorosli uczestnicy uzależnieni od opioidów. Liczebność grup: Włączeni do badania N=8 145 Grupa badana: buprenorfina, N=2 257, Grupa kontrolna: metadon, N=5 888. Schemat podania: Buprenorfina stosowana była w średniej dawce 8,3 mg/dobę (SD: 6,8 mg/dobę), a metadon w średniej dawce 51,6 mg/dobę (SD: 37,9 mg/dobę).	Okres leczenia: 12 miesięcy (dane z 2010 roku). Okres obserwacji: 12 miesięcy (dane z 2010 roku).
		Oceniane punkty końcowe <ul style="list-style-type: none"> liczba dni stosowania opioidów (liczba dni między 2 pozytywnymi wynikami testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów), liczba dni abstynencji (liczba dni między 2 negatywnymi wynikami testów toksykologicznych moczu na obecność

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Ocena w skali GRADE: niska.	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji	opioidów), • stosunek liczby dni stosowania opioidów do liczby dni abstinencji, • liczba i odsetek uczestników odpowiadających na leczenie, • stosowanie się do zaleceń leczenia, • czas trwania leczenia.
	<ul style="list-style-type: none"> nie utracono żadnego uczestnika. 	
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> osoby uzależnione od opioidów i leczone z zastosowaniem buprenorfiny lub metadonu w 2010 roku, zarejestrowane w elektronicznym systemie. 		<ul style="list-style-type: none"> ośrodki leczące mniej niż 5 osób, czas leczenia krótszy niż 30 dni, problemy techniczne z transferem danych dotyczących wyników testów toksykologicznych moczu z laboratorium do ośrodka.
Komentarz i ograniczenia badania		
Badanie retrospektywne z grupą kontrolną; grupy nie były jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji), jedynym wyjątkiem był odsetek osób zamężnych/zonatych.		

Tabela 495. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w retrospektywnym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania połączenia buprenorfiny w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [271].

Analizowany parametr		Grupa badana Buprenorfina N=2 257	Grupa kontrolna Metadon N=5 888
Wiek (lata), średnia (SD)		35,8 (8,8)	37,4 (8,9)
Płeć – mężczyźni, n (%)		1 969 (87,2)	4 888 (83,0)
Narodowość, n (%)	Włosi	2 216 (98,2)	5 699 (96,8)
	Inna	41 (1,8)	187 (3,2)
Stan cywilny - zamężne/żonaci, n (%)		378 (18,8)	897 (17,4)
Zatrudnieni, n (%)		1 503 (70,1)	3 409 (61,2)
Średnie wykształcenie, n (%)		558 (26,8)	1 180 (22,0)
Wiek, w którym po raz pierwszy zastosowano opiaty (lata), średnia (SD)		22,0 (6,1)	21,4 (6,2)
Dożylna droga podania, n (%)		625 (64,1)	2 278 (77,6)
Wtórne stosowanie kokainy lub kraku, n (%)		595 (26,4)	1 787 (30,3)

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



14.6. Badania nieopublikowane

Tabela 496. Charakterystyka badań nieopublikowanych [163]-[193].

Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
[163]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT00901875. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> An Open Multi-center Trial of Suboxone® (Buprenorphine/Naloxone) Treatment Among Opiate-Dependent Subjects. <u>Sponsor badania:</u> Reckitt Benckiser Pharmaceuticals, Inc.	Badanie interwencyjne, randomizowane, w układzie równoległym, otwarte, faza IV.	Zakończone.	Wiek: ≥20 lat, uzależnienie od opiatów (kryteria diagnostyczne DWS-IV/COWS 1,2).	N=127	Produkt łączony buprenorfina/nalokson (Suboxone®) w postaci tabletek podjęzykowych, dawka maksymalna 8 mg, leczenie 13 tygodni.	Marzec 2009/ styczeń 2010.
[164]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT00955162. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> A Multicentre, Randomised, Open-label, Active-controlled Trial of the Effectiveness of Buprenorphine/Naloxone in Reducing Intravenous Buprenorphine Misuse in France. <u>Sponsor badania:</u> Reckitt Benckiser Pharmaceuticals, Inc.	Badanie interwencyjne, randomizowane, w układzie równoległym, otwarte, faza IV.	Zakończone.	Wiek: ≥18 lat, uzależnienie od opioidów.	N=270	Buprenorfina (Subutex®) vs produkt łączony buprenorfina/nalokson (Suboxone®) – tabletki podjęzykowe, brak danych dotyczących dawek, leczenie 9 miesięcy.	Sierpień 2009/ maj 2011.
[165]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT01908842. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Induction, STabilization, Adherence and Retention Trial (ISTART) of OX219 Buprenorphine/Naloxone. <u>Sponsor badania:</u> Orexo AB.	Badanie interwencyjne, randomizowane, w układzie równoległym, otwarte, faza IV.	Zakończone.	Wiek: 18-65 lat, uzależnienie od opioidów.	N=784	Produkt łączony buprenorfina/nalokson (Suboxone®) vs produkt łączony buprenorfina/nalokson OX219 vs buprenorfina (brak danych dotyczących wysokości dawki), 36 dni leczenia.	Czerwiec 2013/ kwiecień 2014.
[166]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT01592461. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> START Follow-up Study (NIDA CTN Protocol 0050). <u>Sponsor badania:</u> University of California, Los Angeles.	Badanie obserwacyjne, kohortowe, prospektywne.	W trakcie rekrutacji uczestników badania (tylko zaproszenia).	Wiek: ≥18 lat, uzależnienie od opioidów.	N=1 269	Produkt łączony buprenorfina/nalokson vs metadon (brak danych dotyczących wysokości dawki), obserwacja uczestników badania 2-5 lat od ich rejestracji do badania o akronimie START.	Wrzesień 2010/ sierpień 2015.
[167]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT00574067. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Buprenorphine for Prisoners. <u>Sponsor badania:</u> Friends Research Institute, Inc.	Badanie interwencyjne, randomizowane, w układzie otwartym, otwarte, faza III.	Zakończone.	Wiek: 18-60 lat, skazani na karę więzienia (3-6 miesięcy do opuszczenia zakładu), uzależnienie od heroiny (kryteria diagnostyczne według DSM-IV).	N=213	Produkt łączony buprenorfina/nalokson (Suboxone): poniedziałek i środa w dawce 32 mg, piątek w dawce 48 mg, buprenorfina/nalokson (Suboxone) 3xtydzień + sesje poradnictwa w	Wrzesień 2008/ Marzec 2013.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
						ciągu 4 miesięcy przed wypuszczeniem na wolność, potem leczenie w programie leczenia uzależnienia od opioidów vs buprenorfina/nalokson (Suboxone) 3xtydzień + sesje poradnictwa w ciągu 4 miesięcy przed wypuszczeniem na wolność, potem leczenie w ośrodku podstawowej opieki zdrowotnej przez 1 rok vs sesje poradnictwa w ciągu 4 miesięcy przed wypuszczeniem na wolność, potem leczenie w programie leczenia uzależnienia od opioidów vs sesje poradnictwa w ciągu 4 miesięcy przed wypuszczeniem na wolność, potem leczenie w ośrodku podstawowej opieki zdrowotnej przez 1 rok.	
[168]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT00877591.</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> Interaction of Buprenorphine With HIV Medications and Tuberculosis Medications.</p> <p><u>Sponsor badania:</u> University of California, San Francisco.</p>	Badanie interwencyjne, nierandomizowane, w układzie równoległym, otwarte, faza I.	Zakończone.	Wiek: ≥18 roku życia, uzależnienie od opioidów, zakażenie wirusem HIV.	N=63	<p>Produkt łączony buprenorfina/nalokson + fosamprenawir/rytonawir (1400/200 mg/dobę przez 15 dni) vs fosamprenawir/rytonawir (1400/200 mg/dobę przez 15 dni) vs produkt łączony buprenorfina/nalokson + darunawir/rytonawir (800/100 mg/dobę przez 15 dni) vs darunawir/rytonawir (800/100 mg/dobę przez 15 dni) vs produkt łączony buprenorfina/nalokson + rifampina (600 mg/dobę przez 15 dni) vs produkt łączony buprenorfina/nalokson + rifanutin (300 mg/dobę przez 15 dni), brak danych dotyczących dawki produktu łączonego buprenorfina/nalokson, czas trwania badania 3 lata.</p>	Kwiecień 2008/ kwiecień 2013.
[169]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT01560221.</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> Reducing Drug Use and HIV Risk in Drug-dependent Adults Arrested for Prostitution.</p>	Badanie interwencyjne, randomizowane, w układzie równoległym, otwarte, faza I.	W trakcie rekrutacji uczestników.	Wiek: 18-65 lat, uzależnienie od opioidów, ostatnio aresztowani.	N=40	Produkt łączony buprenorfina/nalokson lub buprenorfina lub metadon vs produkt łączony buprenorfina/nalokson lub buprenorfina lub metadon +	Październik 2012/ luty 2014.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
	<u>Sponsor badania:</u> Johns Hopkins University.					behawioralna terapia związana z dostępem do szkolenia lub zatrudnienia oraz wynagrodzenia pieniężnego, czas trwania leczenia – 2 lata.	
[170]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT00227357. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> SPNS - An Evaluation of Innovative Methods for Integrating Buprenorphine Opioid Abuse Treatment in HIV Primary Care. <u>Sponsor badania:</u> Ruth M. Rothstein CORE Center.	Badanie obserwacyjne, prospektywne.	Zakończone.	Wiek: ≥18 lat, zakażenie wirusem HIV (potwierdzone testem na obecność HIV), uzależnienie od opioidów (kryteria diagnostyczne według DSM-IV-TR).	N=101	Produkt łączony buprenorfina/nalokson: tabletki podjęzykowe, w dawce 8/2 mg, 1-3 dziennie vs metadon (brak danych dotyczących wysokości dawki) lub brak leczenia agonistą opioidów (brak danych dotyczących czasu trwania leczenia).	Lipiec 2005/ grudzień 2008.
[171]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT01550341. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> HIV, Buprenorphine, and the Criminal Justice System. <u>Sponsor badania:</u> Yale University.	Badanie interwencyjne, randomizowane, z jednym ramieniem, podwójnie zamaskowane.	W trakcie rekrutacji uczestników.	Wiek ≥18 lat, osoby zakażone wirusem HIV lub z diagnozą AIDS, objęcie nadzorem przed procesowym lub kuratorskim, uzależnienie od opioidów (kryteria diagnostyczne DSM-IV).	N=152	Produkt łączony buprenorfina/nalokson: 2 mg/0,5 mg, 8 mg/2 mg tabletki podjęzykowe, dawka leku zgodna z oceną medyczną vs placebo, leki przyjmowane raz dziennie przez okres 12 miesięcy.	Kwiecień 2012/ czerwiec 2016.
[172]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT00218595. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Evaluation of Dialectical Behavior Therapy for the Treatment of Opioid Addiction in Borderline Personality Disordered Patients. <u>Sponsor badania:</u> Duke University.	Badanie interwencyjne, randomizowane, w układzie równoległym, pojedynczo zamaskowane.	Zakończone.	Wiek: 18-70 lat, uzależnienie od opiatów (kryteria diagnostyczne SCID-I), osobowość graniczna (ang. <i>borderline</i> ; kryteria diagnostyczne IPDE i SCID).	N=39	Produkt łączony buprenorfina/nalokson + standardowa terapia dialektyczno-behawioralna vs buprenorfina/nalokson + standardowe poradnictwo indywidualne i grupowe, 2 lata terapii.	Sierpień 2004/ czerwiec 2009.
[173]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT01182402. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Electronic Compliance Monitoring in Opioid Substitution Treatment. <u>Sponsor badania:</u> Kuopio University Hospital.	Badanie interwencyjne, z jednym ramieniem, otwarte.	Zakończone.	Wiek: ≥18 lat, uzależnienie od opiatów (F11.22 według klasyfikacji ICD-10).	N=37	Produkt łączony buprenorfina/nalokson (brak danych o wysokości dawki) otrzymywana z urządzenia elektronicznie kontrolującego stosowanie się do zaleceń leczenia (dobowa dawka leku wydawana w określonych porach dnia), 4 miesiące leczenia.	Wrzesień 2010/ luty 2011.
[174]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT00117741. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Evaluation of Dialectical Behavior Therapy (DBT). <u>Sponsor badania:</u> University of Washington.	Badanie interwencyjne, randomizowane, w układzie równoległym, pojedynczo zamaskowane.	Zakończone.	Wiek: 18-60 lat, uzależnienie od opiatów (kryteria diagnostyczne SCID-I), osobowość graniczna (ang. <i>borderline</i> ; kryteria diagnostyczne SCID i IPDE).	N=86	Produkt łączony buprenorfina/nalokson + standardowa terapia dialektyczno-behawioralna vs produkt łączony buprenorfina/nalokson +	Czerwiec 2004/ kwiecień 2010.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
						standardowe poradnictwo indywidualne i grupowe, (brak danych o wysokości dawki i czasie trwania leczenia).	
[175]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT00015288. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> PK0496 Pharmacokinetics of Buprenorphine. <u>Sponsor badania:</u> National Institute on Drug Abuse (NIDA).	Badanie interwencyjne, faza I, podwójnie zamaskowane.	Zakończone.	Wiek: 21-50 lat, uzależnienie od opioidów.	N=0	Produkt łączony buprenorfina/nalokson (brak danych o wysokości dawki i czasie trwania leczenia).	Listopad 1996/ zakończone (brak daty).
[176]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT00007527. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> A Multicenter Safety Trial of Buprenorphine and Naloxone for the Treatment of Opiate Dependence. <u>Sponsor badania:</u> Department of Veterans Affairs.	Badanie interwencyjne, nierandomizowane, z jednym ramieniem, otwarte, faza IV.	Zakończone.	Wiek: ≥15 lat, uzależnienie od opiatów.	N=600	Produkt łączony buprenorfina/nalokson w zakresie dobowych dawek 2 mg – 24 mg, detoksyfikacja lub długotrwała terapia 6-8 miesięcy.	Sierpień 1999/ styczeń 2002.
[177]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT00000355. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Effects of Buprenorphine and Naloxone in Opiate Addicts. <u>Sponsor badania:</u> National Institute on Drug Abuse (NIDA).	Badanie interwencyjne, faza I.	Zakończone.	Wiek: 21-59 lat, uzależnienie od opioidów.	N=0	Produkt łączony buprenorfina/nalokson (brak danych o wysokości dawki i czasie trwania leczenia).	Listopad 1994/ zakończone (brak daty).
[178]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT00015171. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> CS1008 A&B Eff/Safety Trial of BUP/NX for the Treatment of Opiate Dependence. <u>Sponsor badania:</u> National Institute on Drug Abuse (NIDA).	Badanie interwencyjne, faza III, w układzie równoległym, podwójnie zamaskowane.	Zakończone.	Wiek: 18-59 lat, uzależnienie od opiatów (kryteria diagnostyczne DSM-IV).	N=0	Produkt łączony buprenorfina/nalokson (brak danych o wysokości dawki i czasie trwania leczenia).	Kwiecień 1996/ zakończone (brak daty).
[179]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT00149539. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Abuse Potential of Buprenorphine/Naloxone as a Function of Maintenance Dose of Buprenorphine/Naloxone. <u>Sponsor badania:</u> National Institute on Drug Abuse (NIDA).	Badanie interwencyjne, randomizowane, faza II, w układzie naprzemiennym, podwójnie zamaskowane.	Zakończone.	Wiek: 18-55 lat, uzależnienie od opioidów (kryteria diagnostyczne DSM-IV).	N=12	Produkt łączony buprenorfina/nalokson – leczenie podtrzymujące (brak danych o wysokości dawki i czasie trwania leczenia).	Czerwiec 2004/ styczeń 2006.
[180]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT00134888. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> The Acute and Protracted Blockade Efficacy of Buprenorphine/Naloxone. <u>Sponsor badania:</u> National Institute	Badanie interwencyjne, randomizowane, w układzie równoległym, podwójnie zamaskowane.	Zakończone.	Wiek: 18-55 lat, uzależnienie od opioidów (spełnienie kryteriów diagnostycznych).	N=8	Produkt łączony buprenorfina/nalokson (brak danych o wysokości dawki), czas trwania leczenia 11 tygodni.	Grudzień 2000/ listopad 2002.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
	on Drug Abuse (NIDA).						
[181]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT00000344. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Trial of Buprenorphine/Naloxone for Treatment of Opiate Dependence. <u>Sponsor badania:</u> National Institute on Drug Abuse (NIDA).	Badanie interwencyjne, randomizowane, faza II, podwójnie zamaskowane, faza II.	Zakończone.	Wiek: 21-50 lat, uzależnienie od opiatów (kryteria diagnostyczne DSM-IV).	N=40	Produkt łączony buprenorfina/nalokson (brak danych o wysokości dawki i czasie trwania leczenia).	Sierpień 2000/ zakończone (brak daty).
[182]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT00000353. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Efficacy/Safety Trial of Buprenorphine/Nx for Opiate Dependence. <u>Sponsor badania:</u> National Institute on Drug Abuse (NIDA).	Badanie interwencyjne, faza II.	Zakończone.	Wiek: 19-57 lat, uzależnienie od opiatów.	N=0	Produkt łączony buprenorfina/nalokson (brak danych o wysokości dawki i czasie trwania leczenia).	Brak danych/ zakończone (brak daty).
[183]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT00015340. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Buprenorphine/Nx Treatment of Heroin Dependence - A Compassionate Use Study. <u>Sponsor badania:</u> National Institute on Drug Abuse (NIDA).	Badanie interwencyjne, otwarte, III fazy.	Zakończone.	Wiek: 18-59 lat, uzależnienie od heroiny.	N=0	Produkt łączony buprenorfina/nalokson (brak danych o wysokości dawki i czasie trwania leczenia).	Listopad 1997/ zakończone (brak daty).
[184]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT00000328. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Buprenorphine/Naloxone Treatment for Opioid Dependence - Experiment III. <u>Sponsor badania:</u> University of Colorado, Denver.	Badanie interwencyjne, randomizowane, fazy II, w układzie równoległym, podwójnie zamaskowane.	Zakończone.	Wiek: 18-65 lat, uzależnienie od opioidów.	N=0	Produkt łączony buprenorfina/nalokson vs metadon - leczenie podtrzymujące (brak danych o wysokości dawek i czasie trwania leczenia)	Lipiec 1997/ sierpień 1997.
[185]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT00622596. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Prospective Cohort of Opiate Dependent Patients on Buprenorphine/Naloxone for Maintenance. <u>Sponsor badania:</u> Yale University.	Badanie interwencyjne, otwarte, z jednym ramieniem.	Zakończone.	Wiek: 18-75 lat, osoby zakażone wirusem HIV lub narażone na zakażenie (dożylne stosowanie narkotyków, partnerzy seksualni zakażeni wirusem HIV, prostytutka) uzależnione od opiatów.	N=200	Produkt łączony buprenorfina/nalokson: 1 dzień: 8 mg, od 2 dnia: 16 mg/dzień podjęzykowo (brak danych o czasie trwania leczenia).	Październik 2003/ wrzesień 2008.
[186]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT00000298. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Buprenorphine Combination Tablet Feasibility. <u>Sponsor badania:</u> National Institute on Drug Abuse (NIDA).	Badanie interwencyjne, II fazy, podwójnie zamaskowane.	Zakończone.	Wiek: 21-50 lat, uzależnienie od opiatów (kryteria diagnostyczne DSM-IV).	N=0	Produkt łączony buprenorfina/nalokson (brak danych o wysokości dawki i czasie trwania leczenia).	Sierpień 1995/ zakończone (brak daty).

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
[187]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT00000243. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Transitioning Patients From Methadone to Buprenorphine/Naloxone for Treating Opioid Dependence. <u>Sponsor badania:</u> National Institute on Drug Abuse (NIDA).	Badanie interwencyjne, randomizowane, w układzie równoległym, podwójnie zamaskowane.	Zakończone.	Wiek: 18-55 lat, uzależnienie od opioidów, wcześniejsze leczenie metadonem.	N=16	Produkt łączony buprenorfina/nalokson – porównanie różnych dawek (brak danych o wysokości dawek i czasie trwania leczenia).	Wrzesień 2002/ styczeń 2004.
[188]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT01779973. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> brak danych. <u>Sponsor badania:</u> University of Pennsylvania.	Interwencyjne badanie kliniczne, bez zamaskowania, z pojedynczym ramieniem.	Badanie w toku (rekrutacja pacjentów)	Wiek 18-65 lat, spełnione kryteria DSM-IV dla uzależnienia od opiatów.	N=9	Produkt łączony buprenorfina/nalokson w dawce 16 mg/dobę (w razie konieczności dostosowanej do indywidualnych potrzeb każdego pacjenta). Czas trwania badania: 9 miesięcy.	luty 2013/ sierpień 2013
[189]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT00682591. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Evaluation of neurocognitive performance, quality of life, and emotional state in drug substituted patients (methadone, buprenorphine, suboxone) under hepatitis C therapy (peginterferon alfa and ribavirin). <u>Sponsor badania:</u> University of Wuerzburg.	Prospektywne, kohortowe badanie obserwacyjne.	Badanie przerwane przed rozpoczęciem etapu rekrutacji pacjentów z powodu rezygnacji sponsora.	Wiek 18-65 lat, uczestnicy z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C poddani terapii peginterferonem alfa i rybawiryną, pacjenci z uzależnieniem od opiatów poddani podtrzymującej terapii substytucyjnej opartej na metadonie, buprenorfinie lub Suboxone® (buprenorfina/nalokson) podawanych w stałych, niezmiennych dawkach w okresie co najmniej 6 miesięcy poprzedzających przystąpienie do badania.	N=190	Terapia substytucyjna oparta na metadonie, buprenorfinie lub Suboxone® (buprenorfina/nalokson). Brak danych dotyczących dawkowania leków i czasu trwania badania.	lipiec 2008/ grudzień 2011
[190]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT01648270. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Influence of cyclosporine on buprenorphine disposition and effect. <u>Sponsor badania:</u> Washington University School of Medicine.	Interwencyjne badanie kliniczne, bez zamaskowania, z jednym ramieniem.	Badanie w toku (rekrutacja pacjentów)	Wiek 18-50 lat, zdrowi ochotnicy.	N=20	Uczestnicy zostali poddani 4 sesjom: I. buprenorfina lub buprenorfina/nalokson podana w postaci 1-godzinnej wlewu dożylnego w dawce 2 mg, II: buprenorfina lub buprenorfina/nalokson podana podjęzykowo w dawce 2 mg, III: cyklosporyna w postaci 2-godzinnej wlewu dożylnego w dawce 2,5 mg/kg/godzinę, następnie stosowana doustnie w dawce 2 x 4,5 mg/kg do momentu sesji IV +	kwiecień 2012/ grudzień 2015

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
						buprenorfina w postaci 1-godzinnej wlewu dożylnego w dawce 2 mg podanego 1 godzinę po przyjęciu cyklosporyny. IV: buprenorfina lub buprenorfina/nalokson podjęzykowo + cyklosporyna w dawce 2 x 4,5 mg/kg przez kolejne 5 dni badania.	
[191]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT01668706. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Pharmacogenomics study of sleep disturbance and neurocognitive impairments in the opioid addicts. <u>Sponsor badania:</u> National Health Research Institutes, Taiwan.	Prospektywne, kohortowe badanie obserwacyjne.	Nieznany (status rekrutacji nie został zweryfikowany w ostatnim czasie). Weryfikacja - sierpień 2012.	Grupa I (zdrowi ochotnicy): zdrowi uczestnicy w wieku powyżej 20. roku życia pochodzenia chińskiego. Grupa II i III (grupa metadonu i grupa buprenorfiny/naloksonu): uczestnicy pochodzenia chińskiego w wieku od 20 do 65 roku życia, zdiagnozowane uzależnienie od heroiny zgodne z kryteriami DSM-IV, uczestnicy, którzy rozpoczęli terapię metadonem lub buprenorfiną co najmniej 3 miesiące przed badaniem. Grupa IV (uczestnicy nie przyjmujący leków, wcześniej uzależnieni): zdrowi uczestnicy w wieku powyżej 20. roku życia pochodzenia chińskiego, zdiagnozowane uzależnienie od heroiny zgodne z kryteriami DSM-IV.	N=600	W trakcie badania pacjenci przyjmowali terapię podtrzymującą opartą na: metadonie lub buprenorfynie/naloksone (brak danych dotyczących dawkowania leków i czasu trwania leczenia). W badaniu uczestniczyły również 2 grupy pacjentów niestosujących żadnych leków: grupa zdrowych uczestników i grupa pacjentów wcześniej uzależnionych, obecnie nieleczonych.	marzec 2009/ grudzień 2013
[192]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT01843751. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Health promotion and public safety: community-based collaborative services to addicted offenders. <u>Sponsor badania:</u> University of Wisconsin, Madison.	Randomizowane, interwencyjne, fazy III, otwarte, przeprowadzone w układzie równoległym.	Badanie w toku (rekrutacja pacjentów, tylko zaproszenie)	Wiek ≥ 18 lat, uzależnienie od opioidów.	N=40	Buprenorfina/nalokson (brak danych dotyczących dawki) + leczenie w ośrodku podstawowej opieki zdrowotnej przez 10 miesięcy vs leczenie w ośrodku specjalistycznym przez 3 miesiące i + leczenie w ośrodku podstawowej opieki zdrowotnej przez 7 miesięcy. Okres obserwacji 2 lata.	Marzec 2013/ kwiecień 2015
[203]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT01936857.	Randomizowane, interwencyjne, fazy IV,	Badanie w toku (nie	Wiek 18-65 lat, uzależnienie od opioidów,	N=450	Buprenorfina/nalokson 2 mg 1. dnia (możliwe zwiększenie dawki),	Maj 2014/ kwiecień 2018

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
	<u>Oficjalny tytuł badania:</u> Buprenorphine to improve HIV care engagement and outcomes: a randomized trial. <u>Sponsor badania:</u> Oregon Health and Science University.	otwarte, przeprowadzone w układzie równoległym.	rozpoczęto etapu rekrutacji)	zakażenie wirusem HIV.		potem zwiększenie do dawki podtrzymującej 8-24 mg/dobę w ciągu 3 dni vs metadon (brak danych dotyczących dawki). Okres obserwacji 12 miesięcy.	
[204]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT00733720. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Attenuation of Opioid Effects of Three Different Doses of Sublingual Buprenorphine / Naloxone by Oral Naltrexone in Healthy Volunteers. <u>Sponsor badania:</u> National Institute on Drug Abuse (NIDA).	Randomizowane, interwencyjne, podwójnie zamaskowane, fazy I, przeprowadzone w układzie naprzemiennym.	Badanie zakończone.	Wiek 18-55 lat, zdrowi ochotnicy, BMI = 18-30.	N=8	Buprenorfina/nalokson 4/1mg, 8/2mg, 16/4mg plus naltrekson 50 mg. Okres obserwacji: brak danych.	Sierpień 2008/ styczeń 2009
[205]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT02357901. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Assess Efficacy of Multiple Subcutaneous Injections of Depot Buprenorphine (RBP 6000) Over 24 Weeks in Treatment-Seeking Participants With Opioid Use Disorder. <u>Sponsor badania:</u> Reckitt Benckiser Pharmaceuticals Inc.	Randomizowane, interwencyjne, podwójnie zamaskowane, fazy III, przeprowadzone w układzie równoległym.	Badanie w toku (rekrutacja trwa).	Wiek 18-65 lat, uzależnienie od opioidów.	N=470	Buprenorfina/nalokson (Suboxone) vs buprenorfina (RBP-6000). Dawkowanie leków było rozpoczynane od niskich dawek buprenorfiny (2-24 mg/dzień) przez pierwsze 14 dni terapii, a następnie zwiększane do wysokich dawek Okres obserwacji 24 tygodnie.	Luty 2015/ czerwiec 2017.
[206]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT00637000. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Induction of Opioid-Dependent Individuals Onto Buprenorphine and Buprenorphine/Naloxone. <u>Sponsor badania:</u> Reckitt Benckiser Pharmaceuticals Inc.	Randomizowane, interwencyjne, podwójnie zamaskowane, fazy II, przeprowadzone w układzie równoległym.	Badanie zakończone.	Wiek 18-65 lat, uzależnienie od opioidów.	N=38	Buprenorfina (Subutex®) 12 mg vs produkt łączony buprenorfina/nalokson (Suboxone®) 12 mg/3 mg do 24/6 mg- tabletki podjęzykowe vs placebo. Okres leczenia: 5 dni.	Marzec 2008/ Wrzesień 2008.
[207]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT01760473. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Reinforcing Effects of Intranasal Buprenorphine Versus Buprenorphine/Naloxone in Buprenorphine-maintained Intranasal Drug Users. <u>Sponsor badania:</u> New York State Psychiatric Institute.	Randomizowane, interwencyjne, fazy III, podwójnie zamaskowane.	Badanie zakończone.	Wiek 21-45 lat, uzależnienie od heroiny, brak zaburzeń psychicznych.	N=27.	Buprenorfina/nalokson, buprenorfina, nalokson, placebo, heroina (brak danych dotyczących dawki i okresu obserwacji).	Maj 2009/ grudzień 2014

14.7. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 50 badań o niższej wiarygodności [94]-[162] dotyczących zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (produkt łączony Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie. Odnaleziono:

- 4 badania randomizowane [102], [103]-[104], [105]-[106], [107]: badanie [94] porównujące produkt łączony buprenorfina/nalokson z kombinacją metadonu i lofeksydyny, badanie [95]-[96] porównujące połączenie buprenorfiny z naloksonem lub metadon stosowane w ramach ośrodka specjalistycznego lub ośrodka podstawowej opieki zdrowotnej, badanie [97]-[98] porównujące połączenie buprenorfiny z naloksonem względem buprenorfiny w formie implantu lub placebo w formie implantu, badanie [99] porównujące połączenie buprenorfiny z naloksonem w postaci tabletki podjęzykowej i filmu (z uwagi na fakt, że badania te nie odpowiadają w pełni kryteriom włączenia – w badaniu [94] w grupie kontrolnej zastosowano inny komparator od tych uwzględnionych w analizie oraz opisano je w oparciu o abstrakt, w badaniu [95]-[96] podano wspólnie wyniki dla osób leczonych połączeniem buprenorfiny z naloksonem lub metadonem, w badaniu [97]-[98] w grupie kontrolnej zastosowano jako komparator buprenorfinę i placebo w formie implantu, w badaniu [99] w grupie kontrolnej zastosowano jako komparator połączenie buprenorfiny z naloksonem w postaci filmu, autorzy niniejszej analizy wyniki zawarte w referencjach [94], [95]-[96], [97]-[98], [99] omówili w ramach rozdziału z badaniami o niższej wiarygodności),
- 10 badań obserwacyjnych z grupą kontrolną (w populacji ogólnej):
 - prospektywne porównanie produktu łączonego buprenorfina/nalokson z metadonem: w I linii leczenia [108], w II linii leczenia [103],
 - retrospektywne porównanie produktu łączonego buprenorfina/nalokson z buprenorfiną i metadonem: [105], [106], [115],
 - retrospektywne porównanie produktu łączonego buprenorfina/nalokson lub buprenorfiny z metadonem: [107],
 - retrospektywne porównanie produktu łączonego buprenorfina/nalokson z buprenorfiną [108],
 - prospektywne porównanie produktu łączonego buprenorfina/nalokson w różnych schematach terapeutycznych [101], [102],
 - retrospektywne porównanie produktu łączonego buprenorfina/nalokson w różnych schematach terapeutycznych [104],
- 38 badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej (opisowych):

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



- prospektywne: produkt łączony buprenorfina/nalokson:
 - typu pretest/posttest [114], [112]-[113] w I linii leczenia w populacji ogólnej,
 - typu posttest: w I linii leczenia [109], [110], [111], [115] w populacji ogólnej i w [116], [117]-[128] w populacji nosicieli wirusa HIV, w I/II linii leczenia [130]-[131] w populacji ogólnej, w II linii leczenia [132], [133]-[135], [136], [137], [138], [139], [140], [141] w populacji ogólnej,
 - opisy przypadków [149], [150], [151], [152], [153], [154], [155], [156], [157], [158], [159], [160], [161], [162], [171],
- retrospektywne:
 - produkt łączony buprenorfina/nalokson i metadon (stosowane w I i II linii leczenia) [147],
 - produkt łączony buprenorfina/nalokson w I linii leczenia [142], [143], [144]-[145], [146], w II linii leczenia [148] w populacji ogólnej.

Tabela 497. Charakterystyka badań o niższej wiarygodności [102]-[168].

Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (skuteczność kliniczna oraz profil bezpieczeństwa)
Badanie randomizowane (niezupełnie odpowiadające założeniom analizy z powodu włączenia dodatkowego leku - lofeksydyny)			
Produkt łączony buprenorfina/nalokson vs metadon/lofeksydyna; [94] Law et al. 2002			
Abstrakt dotyczący randomizowanego badania klinicznego, którego celem było porównanie skuteczności klinicznej połączenia buprenorfiny z naloksonem w porównaniu do metadonu w fazie stabilizacji leczenia, a także podczas stopniowego odstawienia połączenia buprenorfiny z naloksonem lub metadonu podawanego wraz z lofeksydyną. Badanie w układzie równoległym, jednośrodkowe, brak danych dotyczących zamaskowania badania. Podtyp badania: IIA.	W badaniu uwzględniono 80 uczestników uzależnionych od heroiny (stosowanej w małych dawkach) lub stosujących wcześniej metadon (w dawkach ≤30 mg/dobę); (brak danych dotyczących liczebności poszczególnych grup).	Uczestnicy badania zostali losowo przydzieleni do grup, w których podawano: połączenie buprenorfiny z naloksonem w dawce 4 mg/dobę (wysokość dawki buprenorfiny, dawka zgodna z zaleceniami w ChPL Suboxone® [194]) lub metadon w dawce 30 mg/dobę przez 2-6 tygodni (dawka zgodna z zaleceniami w ChPL Methadone Hydrochloride Moltini® [473] i [481]). Następnie, stosowana dawka buprenorfiny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem była redukowana przez kolejnych 10 dni (1 mg, co 3-4 dni), natomiast dawkę metadonu zmniejszano w ciągu 3 dni, jednocześnie podając lofeksydynę przez kolejnych 16 dni. Uczestników kwalifikowano do fazy odstawienia, jeśli 3 kolejne testy toksykologiczne moczu na obecność opiatów były negatywne (próbki moczu pobierano 3 razy na tydzień).	Hipoteza oceniana w badaniu zakładała brak różnic między porównywanymi grupami w fazie stabilizacji leczenia substytucyjnego. W trakcie fazy odstawiania, najsilniejszych objawów odstawienia spodziewano się na jej zakończenie, czyli w 4.-10. dniu w przypadku stosowania kombinacji metadonu i lofeksydyny oraz w dniach 11.-17. u uczestników przyjmujących połączenie buprenorfiny z naloksonem. Ponadto zakładano, że liczba pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność opiatów oraz liczba uczestników utraconych z badania będzie większa w grupie stosującej metadon z lofeksydyną. Skuteczność kliniczna: Uczestnicy stosujący kombinację metadonu z lofeksydyną wykazywali istotnie statystycznie bardziej nasilone objawy odstawienia w okresie 4.-10. dni zmniejszania dawki (p<0,05), było również bardziej prawdopodobne, że wycofają się z dalszego udziału w badaniu w fazie odstawiania leczenia substytucyjnego (p=0,003) w porównaniu do grupy leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem. W trakcie fazy stabilizacji leczenia nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między porównywanymi grupami, wbrew oczekiwaniom nie wykazano również żadnych różnic w odniesieniu do stopnia nasilenia objawów odstawienia obserwowanych w dniach 11.-17., a także różnic w zakresie obecności opiatów w analizowanych próbkach moczu w trakcie fazy odstawienia. Łączna analiza wyników dla fazy stabilizacji oraz fazy odstawienia wykazała brak obserwowanych wcześniej istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami. Profil bezpieczeństwa: Brak danych.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (skuteczność kliniczna oraz profil bezpieczeństwa)
Wnioski	Połączenie buprenorfiny z naloksonem w proporcji 4:1 stanowi nową opcję leczenia substytucyjnego u osób uzależnionych od opiatów. Wyniki niniejszego badania wskazują, że stosowanie produktu łączonego buprenorfina/nalokson jest równie skuteczne klinicznie jak podanie metadonu w fazie stabilizacji terapii substytucyjnej oraz wykazuje większą skuteczność kliniczną w łagodzeniu objawów odstawienia niż lofeksydyna.		
Produkt łączony buprenorfina/nalokson; [95] Brown et al. 2013, [96] NCT01082679			
Badanie RCT, bez zamaskowania, przeprowadzone w 2 ośrodkach klinicznych na terenie Stanów Zjednoczonych, którego celem było porównanie efektywności leczenia osób uzależnionych od opioidów w ramach ośrodka podstawowej opieki zdrowotnej i ośrodka specjalistycznego. Podtyp badania: IIA.	Populacja uczestników uzależnionych od opioidów, poddanych terapii substytucyjnej produktem łączonym buprenorfina/nalokson lub metadonem, przebywających w więzieniu. Zrandomizowani N=15 Grupa I: produkt łączony buprenorfina/nalokson lub metadon, leczenie w ośrodku podstawowej opieki zdrowotnej, N=6. Grupa II: produkt łączony buprenorfina/nalokson lub metadon, leczenie w ośrodku specjalistycznym, N=9.	W ramach leczenia uzależnienia od opioidów zastosowano produkt łączony buprenorfina/nalokson lub metadon. Brak danych dotyczących dawkowania leków. Czas trwania leczenia 12 miesięcy. Czas trwania badania 13,5 miesiąca.	Skuteczność kliniczna: Mediana [zakres] zgłoszeń dotyczących stosowania opioidów przed rozpoczęciem leczenia wyniosła: w grupie I (ośrodek podstawowej opieki zdrowotnej) 7 [0; 14] vs w grupie II (ośrodek specjalistyczny) 12 [0; 14]. Częstość występowania zachowań zwiększających ryzyko zakażenia wirusem HIV ocenianych w skali RAB wyniosła [średnia ± SD]: przed rozpoczęciem leczenia: grupa I (ośrodek podstawowej opieki zdrowotnej) 0,16 ± 0,10 vs grupa II (ośrodek specjalistyczny) 0,35 ± 0,21, p=0,036, po 6 miesiącach leczenia: grupa I (ośrodek podstawowej opieki zdrowotnej) 0,02 ± 0,14 vs grupa II (ośrodek specjalistyczny) -0,24 ± 0,17, p=0,032. Profil bezpieczeństwa: Nie odnotowano żadnego ciężkiego działania niepożądanego.
Wnioski	Wyniki badania wskazują, że leczenie uzależnienia od opioidów z zastosowaniem produktu łączonego buprenorfina/nalokson lub metadonu było istotnie statystycznie bardziej skuteczne w specjalistycznym ośrodku leczenia w porównaniu do ośrodka podstawowej opieki zdrowotnej w odniesieniu do większej redukcji częstości występowania zachowań zwiększających ryzyko zakażenia wirusem HIV. W zakresie analizy profilu bezpieczeństwa nie odnotowano wystąpienia ciężkich działań niepożądanych.		
Produkt łączony buprenorfina/nalokson; [97] Rosenthal et al. 2014, [98] NCT01114308			
Badanie RCT, podwójnie zamaskowane (porównanie buprenorfina vs placebo; otwarte porównanie buprenorfina vs produkt łączony buprenorfina/nalokson), przeprowadzone w 20 ośrodkach klinicznych na terenie Stanów Zjednoczonych, którego celem było porównanie efektywności leczenia buprenorfiny w formie implantu z placebo w postaci implantu oraz z produktem łączonym buprenorfina/nalokson w postaci tabletek podjęzykowych u osób uzależnionych od opioidów. Podtyp badania: IIA.	Populacja uczestników uzależnionych od opioidów, poddanych terapii substytucyjnej produktem łączonym buprenorfina/nalokson lub buprenorfiną. Zrandomizowani N=287 Grupa I: produkt łączony buprenorfina/nalokson N=119, Grupa II: buprenorfina N=114, Grupa III: placebo N=54.	Buprenorfina w produkcie łączonym buprenorfina/nalokson w dawce 12-16 mg/dobę uzyskanej w ciągu 3 dni fazy indukcji (zgodna z zaleceniami w ChPL Suboxone® [194]). Buprenorfina w postaci implantu w dawce 80 mg/implant (zgodna z zaleceniami w ChPL Subutex® [472]). Placebo w postaci implantu. Była możliwość zwiększenia dawki i w razie konieczności uczestnicy otrzymywali buprenorfinę w produkcie łączonym buprenorfina/nalokson w dawce zwiększanej o 2-4 mg/dobę, do dawki maksymalnej 16 mg/dobę. Uczestnicy mogli otrzymać 1 dodatkowy implant buprenorfiny lub placebo. Czas trwania badania 24 tygodnie.	W ramach badania podano wyniki porównania buprenorfiny z produktem łączonym buprenorfina/nalokson i z placebo. Skuteczność kliniczna: Wyniki porównania produktu łączonego buprenorfina/nalokson (N=119) z buprenorfiną (N=114): negatywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów: w okresie od 1. do 24. tygodnia leczenia [średnia]: 35,1 vs 36,0, p=0,81, w okresie od 1. do 16. tygodnia leczenia [średnia]: 37,8 vs 39,6, p=0,65, w okresie od 17. do 24. tygodnia leczenia [średnia]: 29,6 vs 28,9, p=0,86, negatywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów [średnia % (95% CI)]: 33,5 (27,3; 39,6) vs 31,2 (25,3; 37,1), z uzupełnieniem w oparciu o dane zgłaszane przez uczestników badania: 33,1 (27,0; 39,2) vs 31,0 (25,1; 36,8), liczba i odsetek uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu [n (%): 76 (63,9) vs 73 (64,0), p=0,62, ocena w skali COWS po 24 tygodniach leczenia [średnia]: 1,71 vs 2,49, p=0,0005, ocena w skali SOWS po 24 tygodniach leczenia [średnia]: 2,83 vs 5,30, p=0,0006, ocena w skali VAS po 24 tygodniach leczenia [średnia]: 7,1 vs 10,2, p=0,054, liczba i odsetek uczestników, u których stwierdzono poprawę w skali CGI-I w ocenie uczestnika w 24. tygodniu leczenia [n (%): p=0,30 bardzo duża poprawa: 57 (47,9) vs 47 (41,2), duża poprawa: 29 (24,4) vs 35 (30,7), niewielka poprawa: 9 (7,6) vs 10 (8,8), brak zmian: 0 (0) vs 3 (2,6),

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (skuteczność kliniczna oraz profil bezpieczeństwa)
			<p>niewielkie pogorszenie: 1 (0,8) vs 1 (0,9), duże pogorszenie: 0 (0) vs 0 (0), bardzo duże pogorszenie: 0 (0) vs 0 (0), liczba i odsetek uczestników, u których stwierdzono poprawę w skali CGI-I w ocenie badacza w 24. tygodniu leczenia [n (%)]: p=0,99 bardzo duża poprawa: 58 (48,7) vs 57 (50,0), duża poprawa: 22 (18,5) vs 17 (14,9), niewielka poprawa: 9 (7,6) vs 15 (13,2), brak zmian: 3 (2,5) vs 6 (5,3), niewielkie pogorszenie: 1 (0,8) vs 0 (0), duże pogorszenie: 2 (1,7) vs 0 (0), bardzo duże pogorszenie: 0 (0) vs 0 (0), odpowiedź na leczenie (odsetek uczestników, którzy przez ≥4 tygodnie pozostawali w abstynencji od opioidów): 29% vs 29%, p>0,05, odsetek negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność kokainy w okresie od 1. do 24. tygodnia leczenia [średnia]: 55,1 vs 50,2, p>0,05, czas trwania leczenia [mediana (średnia, zakres)]: 25,0 (20,7; 1-65) tygodni vs 25,0 (26,9; 4-60) tygodni.</p> <p>Profil bezpieczeństwa: Wyniki porównania produktu łączonego buprenorfina/nalokson (N=119) z buprenorfiną (N=114) [n (%)]:</p> <p>≥1 działanie niepożądane: 85 (71,4) vs 77 (67,5), p>0,05, poważne działania niepożądane: 14 (11,8) vs 9 (7,9), p>0,05, ciężkie działania niepożądane: 7 (5,9) vs 6 (5,3), p>0,05, hospitalizacje z powodu ciężkich działań niepożądanych: 6 (5,0) vs 5 (4,4), p>0,05, ból głowy: 19 (16,0) vs 15 (13,2), p>0,05, zakażenie górnych dróg oddechowych: 11 (9,2) vs 10 (8,8), p>0,05, depresja: 4 (3,4) vs 10 (8,8), p>0,05, bezsennosc: 16 (13,4) vs 9 (7,9), p>0,05, ból gardła: 4 (3,4) vs 8 (7,0), p>0,05, nudności: 8 (6,7) vs 7 (6,1), p>0,05, wymioty: 5 (4,2) vs 7 (6,1), p>0,05, zapalenie nosogardzieli: 12 (10,1) vs 6 (5,3), p>0,05, ból pleców: 7 (5,9) vs 6 (5,3), p>0,05, ropień kończyny: 5 (4,2) vs 3 (2,6), p>0,05, nadmierne pocenie: 2 (1,7) vs 3 (2,6), p>0,05, lęk: 7 (5,9) vs 2 (1,8), p>0,05, biegunka: 2 (1,7) vs 2 (1,8), p>0,05.</p> <p>Odnotowane działania niepożądane były łagodne w nasileniu i niezwiązane z zastosowanym leczeniem. W trakcie badania doszło do 1 zgonu w grupie leczonym produktem łączonym buprenorfina/nalokson z powodu przypadkowego przedawkowania, 3 dni po rezygnacji uczestnika z udziału w badaniu.</p>
Wnioski	Wyniki badania wskazują na porównywalną skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania produktu łączonego buprenorfina/nalokson i buprenorfiny w postaci implantu. W obu porównywanych grupach odnotowano zmniejszenie stosowania opioidów. Działania niepożądane były łagodne w nasileniu i nie były związane z zastosowanym leczeniem.		
Produkt łączony buprenorfina/nalokson; [99] Lintzeris et al. 2013			
Badanie RCT, podwójnie zamaskowane, przeprowadzone w 4 programach w Australii, którego	Populacja uczestników uzależnionych od opioidów, poddanych terapii substytucyjnej	Buprenorfina w produkcie łączonym buprenorfina/nalokson w dawce 4-32 mg/dobę, średnia dawka wyniosła 17 mg/dobę	Skuteczność kliniczna: Spośród 92 uczestników zrandomizowanych do badania 85 (92,4%*) ukończyło w nim udział.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (skuteczność kliniczna oraz profil bezpieczeństwa)
<p>celem było porównanie efektywności leczenia produktem łączonym buprenorfina/nalokson w postaci tabletek podjęzykowych lub filmu u osób uzależnionych od opioidów. Podtyp badania: IIA.</p>	<p>produktem łączonym buprenorfina/nalokson w postaci tabletek podjęzykowych lub filmu. Zrandomizowani N=92 Grupa I: produkt łączony buprenorfina/nalokson (tabletki podjęzykowe) N=48, Grupa II: produkt łączony buprenorfina/nalokson (film) N=44.</p>	<p>(SD: 7,2 mg/dobę), średnia dawka zgodna z zaleceniami w ChPL Suboxone® [194], ale dawka maksymalna była wyższa. Faza I badania (7 dni) była nierandomizowana i otwarta, faza II badania (10 dni) była randomizowana i zamaskowana, faza III badania była randomizowana i otwarta. Czas trwania badania 31 dni.</p>	<p>Faza I badania [średnia ± SD, N=92]: odczucie „haju” (punktacja 0-100): 10,6 ± 18,6, sedacja przed przyjęciem dawki (punktacja 0-100): 7,0 ± 12,6, sedacja po przyjęciu dawki (punktacja 0-100): 10,1 ± 17,7, głód narkotykowy (punktacja 0-100): 6,1 ± 13,0, ocena w skali SOWS przed przyjęciem dawki (punktacja 0-64): 5,1 ± 6,7, ocena w skali OOWS przed przyjęciem dawki (punktacja 0-10): 0,6 ± 0,9, łatwość stosowania (punktacja 0-100 w skali VAS): 77,5 ± 27,0, wygoda (punktacja 0-100 w skali VAS): 68,5 ± 29,5, smak (punktacja 0-100 w skali VAS): 30,7 ± 30,7. Faza II badania [średnia ± SD, grupa I (tabletki podjęzykowe) N=45 vs grupa II (film) N=43]: odczucie „haju” (punktacja 0-100): 5,0 ± 9,2 vs 9,4 ± 15,3, sedacja przed przyjęciem dawki (punktacja 0-100): 3,6 ± 6,1 vs 8,1 ± 13,3, sedacja po przyjęciu dawki (punktacja 0-100): 6,0 ± 13,4 vs 11,5 ± 17,7, głód narkotykowy (punktacja 0-100): 3,5 ± 8,1 vs 5,4 ± 9,8, ocena w skali SOWS przed przyjęciem dawki (punktacja 0-64): 5,4 ± 7,7 vs 4,2 ± 6,7, ocena w skali OOWS przed przyjęciem dawki (punktacja 0-10): 0,6 ± 1,0 vs 0,2 ± 0,7. Faza II badania [średnia ± SD, grupa I (tabletki podjęzykowe) N=44 vs grupa II (film) N=42]: łatwość stosowania (punktacja 0-100 w skali VAS): 72,8 ± 35,4 vs 78,8 ± 26,2, wygoda (punktacja 0-100 w skali VAS): 68,7 ± 34,7 vs 76,4 ± 27,5, smak (punktacja 0-100 w skali VAS): 32,1 ± 35,8 vs 34,4 ± 29,2, ogólne zadowolenie z leczenia tabletkami podjęzykowymi (punktacja 0-100 w skali VAS): 62,3 ± 25,9 vs 62,6 ± 23,9, ogólne zadowolenie z leczenia filmem (punktacja 0-100 w skali VAS): 75,2 ± 22,0 vs 72,4 ± 25,5. Ponadto, 35% uczestników silnie preferowało film, 26% preferowało film, 16% preferowało w równym stopniu tabletki i film, 9% preferowało tabletki, 14% silnie preferowało tabletki. Nie wykazano istotnych statystycznie (p>0,05) różnic w stężeniu buprenorfiny w surowicy krwi w obu grupach. Nie wykazano istotnych statystycznie (p>0,05) różnic między porównywanymi grupami w wynikach testów toksykologicznych moczu na obecność zakazanych substancji lub częstości zgłoszeń przez uczestników stosowania: opioidów, amfetaminy, marihuany, benzodiazepin lub alkoholu, oraz w ocenie samopoczucia. Istotną statystycznie różnicę (p=0,007) wykazano w czasie rozpuszczania się tabletek (średnia ± SD: 242 ± 141 s) w porównaniu do filmu (średnia ± SD: 173 ± 71 s). Profil bezpieczeństwa: Nie wykazano istotnych statystycznie (p>0,05) różnic między obu grupami w 17. dniu leczenia. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: lęk (47%), suchość w ustach (44%), letarg (43%), zaparcia (41%), bezsenność (39%), słaby apetyt (35%), osłabienie libido (31%), ból głowy (31%), ból kości lub stawów (30%), swędzenie skóry (28%). W przypadku tabletek prawdopodobieństwo przypadkowego połknięcia było większe niż w przypadku filmu (19% vs 5%).</p>
Wnioski	<p>Wyniki badania wskazują na porównywalną skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania produktu łączonego buprenorfina/nalokson w postaci tabletek podjęzykowych i filmu w leczeniu uzależnienia od opioidów. Obie formy były podobnie oceniane przez uczestników badania, przy czym tabletki istotnie statystycznie wolniej ulegały rozpuszczeniu w porównaniu do filmu.</p>		
Badania obserwacyjne z grupą kontrolną - prospektywne			

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (skuteczność kliniczna oraz profil bezpieczeństwa)
Produkt łączony buprenorfina/nalokson vs metadon w I linii leczenia; [100] McKenagey et al. 2012			
<p>Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną, kohortowe, prospektywne, w układzie równoległym, wieloośrodkowe (2 ośrodki), którego celem było porównanie skuteczności klinicznej połączenia buprenorfiny z naloksonem względem metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opiatów.</p> <p>Podtyp badania: IIIA.</p>	<p>Dorośle osoby (N=109) uzależnione od heroiny, leczone substytucyjnie połączeniem buprenorfiny z naloksonem (N=53) lub metadonem (N=56) przez okres 6 miesięcy.</p>	<p>Uczestników badania losowo wytypowano spośród osób leczonych połączeniem buprenorfiny z naloksonem (N=53) w średniej dobowej dawce wynoszącej 12,98 mg (SD=6,96 mg; wysokość dawki buprenorfiny; średnia dawka zgodna z zaleceniami w ChPL Suboxone® [194], brak danych dla zakresu wysokości dawek) lub metadonem (N=56) w średniej dobowej dawce wynoszącej 76,29 mg (SD=33,43 mg; dawka zgodna z zaleceniami w ChPL Methadone Hydrochloride Molteni® [473] i [481]) przez okres 6 miesięcy.</p> <p>Czas trwania badania 8 miesięcy.</p>	<p>W ramach badania testowano 2 hipotezy, że produkt łączony buprenorfina/nalokson oraz metadon nie różnią się między sobą skutecznością kliniczną w zakresie: redukcji częstości stosowania heroiny w okresie 8 miesięcy oraz pozostawania w abstinencji od opiatów przez uczestników, którzy przy naborze do badania pozostawali w abstinencji od 3 miesięcy.</p> <p>Skuteczność kliniczna:</p> <p>Liczba dni stosowania heroiny w ciągu ostatnich 90 dni zgłoszona przez uczestników przy naborze do badania oraz 8 miesięcy później [średnia ± SD; dni]:</p> <p>stosowanie heroiny przy naborze do badania vs 8 miesięcy później:</p> <p>grupa badana (produkt łączony buprenorfina/nalokson) N=14: 38,64±31,05 vs 8,50±12,52, p=0,004;</p> <p>grupa kontrolna (metadon) N=20: 37,40±38,66 vs 24,15±33,27, p=0,026</p> <p>abstynencja od heroiny przy naborze do badania vs 8 miesięcy później:</p> <p>grupa badana (produkt łączony buprenorfina/nalokson) N=24: 0±0 vs 0,88±2,88; grupa kontrolna (metadon) N=13: 0±0 vs 0±0.</p> <p>Porównywane grupy uczestników nie różniły się istotnie statystycznie (p>0,05) w zakresie liczby dni stosowania heroiny w ciągu ostatnich 90 dni przy naborze do badania.</p> <p>Połączenie buprenorfiny z naloksonem istotnie statystycznie (p=0,004) zredukowało liczbę dni po 8 miesiącach leczenia, w czasie których uczestnicy stosowali heroinę, podobny wynik uzyskali uczestnicy leczenia metadonem (p=0,026). Analiza kowariancji wykazała, że skuteczność kliniczna połączenia buprenorfiny z naloksonem była istotnie statystycznie większa (p=0,034) w populacji PP, ale nie w populacji ITT (p=0,304). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic (p>0,05) w odniesieniu do abstinencji od heroiny w obu grupach w ciągu ostatnich 90 dni przy naborze do badania w porównaniu do 8 miesięcy leczenia: w grupie leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson 21/24 (87,5%) vs w grupie leczonej metadonem 13/13 (100%) uczestników pozostawało w abstinencji.</p> <p>Tylko 3 uczestników z grupy leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson stosowało heroinę w okresie 8 miesięcy leczenia. Różnica między grupami (połączenie buprenorfiny z naloksonem vs metadon) nie była istotna statystycznie (p=0,184).</p> <p>Profil bezpieczeństwa:</p> <p>Nie analizowano.</p>
Wnioski	<p>Zarówno połączenie buprenorfiny z naloksonem, jak i metadon, okazały się skuteczne klinicznie w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od heroiny, istotnie statystycznie redukując jej stosowanie, przy czym efekt kliniczny był większy w przypadku zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem. Oba leki były również skuteczne klinicznie w inicjacji oraz w utrzymywaniu uczestników badania w abstinencji od heroiny.</p>		
Produkt łączony buprenorfina/nalokson vs metadon w II linii leczenia; [103] Curcio et al. 2010			
<p>Długoterminowe badanie obserwacyjne z grupą kontrolną, prospektywne, wieloośrodkowe (10 ośrodków), którego celem było oszacowanie efektów leczenia substytucyjnego za pomocą produktu łączonego zawierającego połączenie buprenorfiny z naloksonem u osób uzależnionych od opioidów w porównaniu do terapii substytucyjnej opartej na stosowaniu metadonu.</p> <p>Podtyp badania: IIIA.</p>	<p>Do badania włączono 3 812 osób uzależnionych od opioidów, wyselekcjonowanych z 10 publicznych ośrodków odwykowych we Włoszech. Łącznie 3 105 uczestników otrzymywało terapię metadonem, natomiast 707 – buprenorfiną, którą następnie zamieniono na połączenie buprenorfiny z naloksonem.</p> <p>W okresie od czerwca do września 2008 roku uczestnicy przyjmujący</p>	<p>Pacjenci stosowali preparat łączony zawierający połączenie buprenorfiny z naloksonem w okresie: krótkoterminowym (<3 miesiące), średnio długim (3-6 miesięcy) oraz długoterminowym (>6 miesięcy). Okres obserwacji wynosił ponad 1 rok.</p> <p>Dobowe dawki buprenorfiny w preparacie łączonym (buprenorfina/nalokson) wynosiły [średnia ± SD]:</p> <p>przy krótkotrwałej terapii (<3 miesięcy): 10,2 mg ± 3,5 mg, N=54 z 7,7 mg ± 3,9 mg, N=54,</p>	<p>Skuteczność kliniczna:</p> <p>Po upływie 1 roku od zmiany terapii z buprenorfiny na preparat łączony zawierający połączenie buprenorfiny z naloksonem, liczba uczestników kontynuujących leczenie substytucyjne uległa zmniejszeniu, zarówno w grupie osób leczonych metadonem: o 7,5% (2 883 / 3 105), jak i osób otrzymujących preparat łączony: o 10,6% (632 / 707).</p> <p>Raportowana różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie (p=0,369).</p> <p>Obserwowano jednak zmiany w życiu społecznym uczestników badania, co zdefiniowano jako odsetek osób, które zawarły małżeństwo lub w inny sposób rozpoczęło wspólne życie, odsetek ten był istotnie statystycznie większy w grupie badanej stosującej połączenie buprenorfiny z naloksonem względem grupy kontrolnej stosującej metadon (398/632 vs 1 124/2883; p<0,001). W zależności od dotychczasowego poziomu edukacji, 43% uczestników leczonych połączeniem buprenorfiny z naloksonem oraz 32%</p>

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (skuteczność kliniczna oraz profil bezpieczeństwa)
	wcześnie buprenorfina rozpoczęła stosowanie preparatu łączącego zawierającego połączenie buprenorfiny z naloksonem.	przy średnio-długiej terapii (>3 i <6 miesięcy): 11,5 mg ± 3,6 mg, N=89 z 10,3 mg ± 3,2 mg, N=94, przy długotrwałej terapii (>6 miesięcy): 14,8 mg ± 7,3 mg, N=488 z 13,5 mg ± 4,2 mg, N=599 (średnia dawka zgodna z zaleceniami w ChPL Suboxone® [194], brak danych dla wysokości zakresu dawek).	uczestników stosujących metadon otrzymało dyplom ukończenia co najmniej szkoły średniej; różnica była istotna statystycznie (p<0,001). Wyniki analiz toksykologicznych moczu były istotnie statystycznie lepsze wśród osób otrzymujących połączenie buprenorfiny z naloksonem, u 53% uczestników z tej grupy oraz u 30% uczestników stosujących metadon nie wykazano obecności opioidów oraz kokainy w próbkach moczu (p<0,001). Testów toksykologicznych moczu nie przeprowadzono u 11% uczestników poddanych terapii połączeniem buprenorfiny z naloksonem w okresie 6 ostatnich miesięcy trwania badania/ leczenia. Profil bezpieczeństwa: Nie oceniano.
Wnioski	Wyniki długoterminowego badania obserwacyjnego sugerują, że leczenie substytucyjne za pomocą preparatu łączącego zawierającego buprenorfina i naloksonem u osób uzależnionych od opioidów wiąże się ze zbliżonym ryzykiem zaprzestania dalszego leczenia, jak w przypadku leczenia opartego na metadonie. Niemniej jednak, zastosowanie preparatu łączącego w większym stopniu wpłynęło na poprawę funkcjonowania społecznego uczestników badania, zarówno w odniesieniu do życia rodzinnego, jak i zdobywania wykształcenia, w porównaniu do osób poddawanych terapii metadonem.		
Produkt łączony buprenorfina/nalokson; [102] Bazazi et al. 2011			
Badanie prospektywne, obserwacyjne, z grupą kontrolną, przeprowadzone w 1 ośrodku klinicznym na terenie Stanów Zjednoczonych, którego celem była ocena wpływu stosowania u osób uzależnionych od opioidów nielegalnie nabytego produktu łączącego buprenorfina/nalokson. Podtyp badania: IIIA.	Populacja uczestników uzależnionych od opioidów, stosujących opioidy w ciągu ostatnich 30 dni i przyjmujących nielegalnie nabyty produkt łączony buprenorfina/nalokson. Włączeni do badania N=100 Grupa I: produkt łączony buprenorfina/nalokson nie przyjmowany dożylnie, N=49, Grupa II: produkt łączony buprenorfina/nalokson przyjmowany dożylnie, N=51.	Stosowanie nabytego nielegalnie produktu łączącego buprenorfina/nalokson u osób uzależnionych od opioidów (brak danych dotyczących dawkowania). Czas trwania badania około 30 dni.	Skuteczność kliniczna: nie analizowano. Profil bezpieczeństwa: Stosowanie i nabywanie produktu łączącego buprenorfina/nalokson lub innych opioidów analizowano łącznie u uczestników badania (N=100) [n (%)*]: zdobyć produktu łączącego buprenorfina/nalokson na ulicy: 76 (76), więcej osób stosujących narkotyki/leki dożylnie w porównaniu do niestosujących ich dożylnie zdobyło w ten sposób produkt łączony: 86,3% vs 65,3%, p=0,01, zdobyć produktu łączącego buprenorfina/nalokson na ulicy w ciągu ostatnich 30 dni: 41 (41), nie stosowanie produktu łączącego buprenorfina/nalokson w ciągu ostatnich 30 dni: 44 (44), stosowanie produktu łączącego buprenorfina/nalokson w ciągu ostatnich 30 dni: 1 raz: 11 (11), 2-4 razy: 24 (24), ≥5 razy: 21 (21), czas trwania stosowania produktu łączącego buprenorfina/nalokson: 1 dzień: 24 (24), kilka kolejnych dni: 21 (21), 1 tydzień: 10 (10), ponad 1 tydzień: 21 (21), brak danych: 24 (24), łatwość zdobycia produktu łączącego buprenorfina/nalokson na ulicy: bardzo łatwo: 43 (43), łatwo: 30 (30), trudno: 16 (16), bardzo trudno: 8 (8), brak odpowiedzi: 3 (3), najłatwiejszy do zdobycia na ulicy opioid: heroina: 55 (55), produkt łączony buprenorfina/nalokson: 16 (16), opioidy przepisywane na receptę: 20 (20), brak odpowiedzi: 9 (9), źródło pochodzenia produktu łączącego buprenorfina/nalokson: przyjaciel: 24 (24), partner: 2 (2), diler sprzedający również nielegalne narkotyki: 18 (18), osoba posiadająca receptę: 27 (27), inne: 3 (3), brak odpowiedzi: 2 (2), brak danych: 24 (24), zdobyć produktu łączącego buprenorfina/nalokson w zamian za seks: 9 (9), próba wstrzyknięcia produktu łączącego buprenorfina/nalokson: 9 (9), więcej osób stosujących narkotyki/leki dożylnie w porównaniu do niestosujących ich dożylnie próbowało wstrzyknięcia produktu łączącego p<0,01. Ocena motywacji do stosowania nielegalnie zdobytego produktu łączącego buprenorfina/nalokson u osób przyjmujących narkotyki/leki dożylnie (N=44) vs u osób nie przyjmujących narkotyki/leki dożylnie (N=32): zmniejszenie objawów odstawienia: 37 (84) vs 19 (59), p<0,05, leczenie uzależnienia od opioidów na własną rękę: 37 (84) vs 19 (59), p<0,05,

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (skuteczność kliniczna oraz profil bezpieczeństwa)
			<p>brak możliwości zdobycia heroiny: 30 (68) vs 13 (41), $p < 0,05$, niemożność pozwolenia sobie na leczenie: 34 (77) vs 15 (47), $p < 0,01$, uczucie „haju”: 14 (32) vs 22 (69), $p < 0,01$, chęć pozostania „czystym” od narkotyków/leków przez jakiś czas: 35 (80) vs 15 (47), $p < 0,01$.</p> <p>Ocena poglądów na temat leczenia uzależnienia u osób przyjmujących narkotyki/leki dożylnie (N=51) vs u osób nie przyjmujących narkotyki/leki dożylnie (N=49): zainteresowanie leczeniem uzależnienia od opioidów: 36 (71) vs 25 (51), $p < 0,05$, zainteresowanie leczeniem uzależnienia z zastosowaniem metadonu: 26 (51) vs 13 (27), $p < 0,05$, próba dostania się do programu leczenia uzależnienia z zastosowaniem metadonu: 32 (63) vs 13 (27), $p < 0,01$, rejestracja w programie leczenia uzależnienia z zastosowaniem metadonu: 29 (57) vs 13 (27), $p < 0,01$, zainteresowanie leczeniem uzależnienia z zastosowaniem produktu łączonego buprenorfina/nalokson: 33 (65) vs 23 (47), $p > 0,05$, próba dostania się do programu leczenia uzależnienia z zastosowaniem produktu łączonego buprenorfina/nalokson: 28 (55) vs 13 (27), $p < 0,01$, rejestracja w programie leczenia uzależnienia z zastosowaniem produktu łączonego buprenorfina/nalokson: 9 (18) vs 9 (18), $p > 0,05$, przyczyny aktualnego braku rejestracji w programie leczenia uzależnienia z zastosowaniem produktu łączonego buprenorfina/nalokson: za duże koszty: 31 (61) vs 17 (35), $p < 0,01$, produkt łączony buprenorfina/nalokson ma negatywny wpływ na zdrowie: 6 (12) vs 4 (8), $p > 0,05$, brak dostępu do lekarza przepisującego produkt łączony buprenorfina/nalokson: 28 (55) vs 20 (41), $p > 0,05$, trudności z detoksyfikacją w przypadku produktu łączonego buprenorfina/nalokson: 3 (6) vs 4 (8), $p > 0,05$, aktualnie brak zainteresowania leczeniem: 5 (10) vs 19 (39), $p < 0,01$, inne: 12 (24) vs 9 (18), $p > 0,05$, rejestracja w programie detoksyfikacji w ubiegłym roku: 36 (71) vs 21 (43), $p < 0,05$, rejestracja w programie leczenia ambulatoryjnego w ubiegłym roku: 18 (35) vs 19 (39), $p > 0,05$, rejestracja w programie leczenia zamkniętego w ubiegłym roku: 13 (25) vs 10 (20), $p > 0,05$.</p>
Wnioski	Wyniki uzyskane w badaniu wskazują, że stosowanie nielegalnie zdobytego produktu łączonego buprenorfina/nalokson jest powszechne, przy czym osoby uzależnione od narkotyków/leków stosowały produkt łączony zgodnie z jego przeznaczeniem: w celu zmniejszenia objawów odstawienia i redukcji stosowania opioidów. Wyniki badania wskazują również konieczność poprawy dostępności leczenia uzależnienia od opioidów z zastosowaniem produktu łączonego buprenorfina/nalokson.		
Badania obserwacyjne z grupą kontrolną - retrospektywne			
Produkt łączony buprenorfina/nalokson vs buprenorfina vs metadon; [105] Degenhardt et al. 2009			
Badanie obserwacyjne, retrospektywne, z grupą kontrolną, przeprowadzone w ośrodkach klinicznych Australii. Celem badania była ocena częstości dożylnego stosowania produktu łączonego buprenorfina/nalokson, buprenorfiny	Osoby uzależnione od opioidów i poddane terapii substytucyjnej (grupa I) oraz osoby uzależnione od opioidów, niepoddane terapii substytucyjnej i przyjmujące dożylnie (grupa II): produkt łączony buprenorfina/nalokson,	Produkt łączony buprenorfina/nalokson, buprenorfina, metadon (brak danych dotyczących dawki leków). Okres obserwacji objął lata 2003-2007 (mediana: 60 tygodni; zakres: 1 – 1 039 tygodni).	Skuteczność kliniczna: Dane uzyskane w roku 2007 wskazują, że odsetek osób uzależnionych od opioidów, aktualnie niepoddanych terapii substytucyjnej, a które stosowały dożylnie poszczególne leki wyniósł odpowiednio (N=513): produkt łączony buprenorfina/nalokson: w ciągu ostatnich 6 miesięcy: n=47 9% [95% CI: 7%-12%], z częstością ≥ 1 raz na tydzień: n=12 3% [95% CI: 2%-5%],

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (skuteczność kliniczna oraz profil bezpieczeństwa)
<p>i metadonu wśród osób uzależnionych od opioidów i poddanych terapii substytucyjnej oraz wśród osób uzależnionych od opioidów, aktualnie nieleczonych i przyjmujących leki dożylnie. Podtyp badania: IIIC.</p>	<p>buprenorfinę lub metadon. Dane pochodzą z lat 2003 – 2007. Grupa I: N=399 produkt łączony buprenorfina/nalokson n=116, buprenorfina n=126, metadon n=157. Grupa II: 513.</p>		<p><u>buprenorfina:</u> w ciągu ostatnich 6 miesięcy: n=116 23% [95% CI: 19%-27%], z częstością ≥ 1 raz na tydzień: n=43 8% [95% CI: 6%-10%], <u>metadon:</u> w ciągu ostatnich 6 miesięcy: n=89 17% [95% CI: 14%-20%], z częstością ≥ 1 raz na tydzień: n=35 7% [95% CI: 5%-9%]. Wyniki wskazują na brak istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic w częstości dożylnego stosowania buprenorfiny i metadonu, natomiast produkt łączony buprenorfina/nalokson był istotnie statystycznie ($p<0,05$) rzadziej stosowany dożylnie w porównaniu zarówno do buprenorfiny, jak i metadonu. Jeśli uwzględnić częstość dożylnego stosowania produktu łączonego buprenorfina/nalokson i metadonu, przedziały ufności zachodzą na siebie wskazując na brak istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic między nimi, natomiast istotne statystycznie ($p<0,05$) różnice wykazano między produktem łączonym buprenorfina/nalokson i buprenorfiną. Dane uzyskane w roku 2007 wskazują, że odsetek osób uzależnionych od opioidów i poddanych terapii substytucyjnej, które stosowały dożylnie poszczególne leki wyniósł odpowiednio (N=399): <u>produkt łączony buprenorfina/nalokson (N=116):</u> w ciągu ostatnich 6 miesięcy: n=12 10% [95% CI: 5%-16%], z częstością ≥ 1 raz na tydzień: n=8 7% [95% CI: 2%-12%], <u>buprenorfina (N=126):</u> w ciągu ostatnich 6 miesięcy: n=38 30% [95% CI: 22%-38%], z częstością ≥ 1 raz na tydzień: n=17 13% [95% CI: 7%-19%], <u>metadon (N=157):</u> w ciągu ostatnich 6 miesięcy: n=37 24% [95% CI: 17%-31%], z częstością ≥ 1 raz na tydzień: n=13 8% [95% CI: 4%-12%]. Wyniki wskazują na brak istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic w częstości dożylnego stosowania buprenorfiny i metadonu oraz produktu łączonego buprenorfina/nalokson i buprenorfiny, natomiast produkt łączony buprenorfina/nalokson był istotnie statystycznie ($p<0,05$) rzadziej stosowany dożylnie w porównaniu do buprenorfiny. Jeśli uwzględnić częstość dożylnego stosowania produktu łączonego buprenorfina/nalokson, buprenorfiny i metadonu nie wykazano istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic między nimi. Głównym czynnikiem predykcyjnym niezgodnego z zaleceniami stosowania leków było wcześniejsze dożylnie stosowanie substancji uzależniających. Profil bezpieczeństwa: nie analizowano.</p>
Wnioski	Wyniki badania wskazują, że produkt łączony buprenorfina/nalokson jest rzadziej stosowany dożylnie w porównaniu do buprenorfiny i metadonu, wskazując na jego większe prawdopodobieństwo stosowania zgodnie z zaleceniami.		
Produkt łączony buprenorfina/nalokson vs buprenorfina vs metadon; [106] Larance et al. 2011			
<p>Badanie post-marketingowe, retrospektywne, obserwacyjne, z grupą kontrolną, przeprowadzone w Australii, którego celem była odpowiedź na następujące pytania: - jaki jest odsetek wstrzyknięć połączenia buprenorfiny z naloksonem w porównaniu do buprenorfiny i metadonu w populacji osób regularnie przyjmujących</p>	<p>Do badania włączono: 1. osoby przyjmujące dożylnie substancje odurzające w sposób regularny w okresie od 2004 do 2009 roku: N=881-943, 2. osoby poddane terapii substytucyjnej opartej w roku 2008: ogółem: N=440,</p>	<p>Uczestnicy stosowali połączenie buprenorfiny z naloksonem, buprenorfinę lub metadon (brak danych dotyczących dawkowania leków).</p>	<p>Skuteczność kliniczna: Wśród osób przyjmujących substancje odurzające w sposób regularny, częstość wstrzyknięć połączenia buprenorfiny z naloksonem była niższa w stosunku do buprenorfiny, ale porównywalna do metadonu, przy uwzględnieniu dostępności wszystkich 3 leków w okresie objętej obserwacją (dane na wykresie, brak danych liczbowych). Z kolei wśród osób poddanych terapii substytucyjnej częstość wstrzyknięć produktu łączonego buprenorfina/nalokson była niższa (13% [95% CI: 7; 19]) w porównaniu do buprenorfiny (28% [95% CI: 20; 36]) i metadonu (23% [95% CI: 14; 30]). Utratę/pominięcie przepisanej w terapii substytucyjnej dawki leku najczęściej zgłaszały osoby stosujące buprenorfinę (35% [95% CI: 27; 43]), a najrzadziej uczestnicy</p>

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (skuteczność kliniczna oraz profil bezpieczeństwa)
<p>dożylnie substancje odurzające oraz u osób stosujących terapię substytucyjną?</p> <p>- jakie ilości leków pochodzących z substytucyjnej terapii nie zostały zastosowane zgodnie z zaleceniami i/lub zostały wprowadzone do nielegalnego obrotu przez osoby poddane takiej terapii?</p> <p>- jak kształtuje się czarnorynkowa cena produktu łączonego buprenorfina/nalokson w porównaniu do buprenorfiny określonym przedziale czasowym?</p> <p>Podtyp badania: IIIC.</p>	<p>produkt łączony buprenorfina/nalokson: n=138, buprenorfina: n=149, metadon: n=153,</p> <p>3. lekarzy upoważnionych do przepisywania leków włączonych do terapii substytucyjnej w roku 2007: N=291.</p>		<p>przyjmujący metadon (jedynie 10% [95% CI: 5; 15]). Spośród osób poddanych terapii substytucyjnej z zastosowaniem produktu łączonego buprenorfina/nalokson utratę/pominięcie dawki zgłosiło 22% osób [95% CI: 15; 29], a 13% osób [95% CI: 1; 25] tłumaczyło to brakiem konieczności/chęci zastosowania leku. Żadna z osób nie stwierdziła, iż motywacją do takiego działania była chęć sprzedaży leku, co w przypadku buprenorfiny stwierdzono u 9% [95% CI: 2; 16], a metadonu u 7% [95% CI: -6; 20] uczestników badania.</p> <p>Profil bezpieczeństwa: Nie analizowano.</p>
Wnioski	<p>Produkt łączony buprenorfina/nalokson był rzadziej wstrzykiwany dożylnie niż buprenorfina, zarówno w grupie osób przyjmujących dożylnie substancje odurzające w sposób regularny, jak i grupie poddanej terapii substytucyjnej. Natomiast, oba leki w postaci podjęzykowej były częściej stosowane nielegalnie niż metadon w formie roztworu.</p>		
Produkt łączony buprenorfina/nalokson vs metadon vs buprenorfina w populacji ogólnej; [115] Proctor et al. 2014			
<p>Badanie obserwacyjne, retrospektywne, z grupą kontrolną, w którym oceniano wpływ długotrwałej terapii produktem łączonym buprenorfina/nalokson, metadonu i buprenorfiny na retencję pacjentów w terapii uzależnieniowej oraz negatywny wynik zawartości nielegalnych opioidów w moczu.</p> <p>Podtyp badania: IIIC.</p>	<p>Włączeni do badania uczestnicy zostali zidentyfikowani w elektronicznych bazach danych medycznych w Stanach Zjednoczonych. Pierwotnie zidentyfikowana 3 233 osób.</p>	<p>Połączenie buprenorfiny z naloksonem, metadon lub buprenorfina.</p> <p>2 738 pacjentów przyjmowało metadon w średniej dawce 64,64 mg/dzień, 102 pacjentów przyjmowało preparat łączony buprenorfina/nalokson w średniej dawce 9,75 mg/dzień, 393 pacjentów przyjmowało buprenorfina w średniej dawce 12,21 mg/dzień.</p> <p>12 miesięcy obserwacji.</p>	<p>Skuteczność kliniczna:</p> <p>Długość retencji w terapii pacjentów stosujących metadon była istotnie statystycznie większa niż pacjentów stosujących buprenorfina/nalokson lub buprenorfina (średnia liczba dni terapii w grupie z metadonem M=169,86, SE=5,02; w grupie z buprenorfina/naloksonem M=119,35, SE=20,82; w grupie z buprenorfina M=69,34, SE=23,43). Wyniki testów na obecność substancji niedozwolonych w moczu były podobne we wszystkich grupach.</p> <p>Profil bezpieczeństwa: Nie analizowano.</p>
Wnioski	<p>Na podstawie danych przedstawionych w badaniu można wnioskować, że terapia metadonem daje lepszą efektywność pod względem długości pozostawania pacjentów w terapii antyuzależnieniowej, należy jednak pamiętać, że opisywane badanie należy do grupy badań naturalistycznych, w związku z czym liczebności uczestników poszczególnych terapii w grupach są wysoce zróżnicowane. Duża przewaga pacjentów, którzy stosowali metadon w porównaniu z liczebnościami pacjentów stosujących buprenorfina/nalokson lub buprenorfina może wpływać na wyniki analizy i obniżyć jej wiarygodność w znaczący sposób.</p>		
Produkt łączony buprenorfina/nalokson vs buprenorfina vs metadon; [107] Geitona et al. 2012			
<p>Retrospektywne badanie obserwacyjne, z grupą kontrolną, wielośrodkowe, w którym oceniano efektywność kliniczną i koszty związane z terapią substytucyjną uzależnienia od opioidów z zastosowaniem produktu łączonego buprenorfina/nalokson, buprenorfiny i metadonu.</p> <p>Podtyp badania: IIIC.</p>	<p>Osoby uzależnione od opioidów i uczestniczące w programie leczenia substytucyjnego w Grecji, ogółem: N=4 046,</p> <p>buprenorfina lub produkt łączony buprenorfina/nalokson n=1 908, metadon n=2 138 (dane z 2008 roku).</p>	<p>Połączenie buprenorfiny z naloksonem w średniej dobowej dawce 9,46 mg (SD: 1,18), buprenorfina w średniej dobowej dawce 9,46 mg (SD: 1,18), metadon w średniej dobowej dawce 75,96 mg (SD: 9,50),</p> <p>Okres obserwacji około 1 roku (dawki leków zgodne z zaleceniami w ChPL Suboxone® [194], Subutex® [472], Methadone Hydrochloride Molteni® [473] i [481]).</p>	<p>Skuteczność kliniczna:</p> <p>Ukończenie terapii [średnia ± SD]: produkt łączony buprenorfina/nalokson lub buprenorfina 0,06 ± 0,0 metadon 0,04 ± 0,3.</p> <p>Zgony, którym zapobiegnięto dzięki terapii substytucyjnej [średnia ± SD]: produkt łączony buprenorfina/nalokson lub buprenorfina 0,97 ± 0,0 metadon 0,94 ± 0,3,</p> <p>odsetek zgonów 2,46-krotnie niższy w grupie leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson lub buprenorfina w porównaniu do metadonu: 2,4% vs 5,9%.</p> <p>Profil bezpieczeństwa: Nie analizowano.</p>
Wnioski	<p>Wyniki badania wskazują, że nieco większy odsetek uczestników leczonych produktem łączonym buprenorfina/nalokson lub buprenorfina ukończył terapię substytucyjną, a odsetek zgonów był 2,46-krotnie niższy w grupie leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson lub buprenorfina w porównaniu do metadonu. Zatem, leczenie substytucyjne uzależnienia od opioidów z zastosowaniem produktu łączonego buprenorfina/nalokson wiąże się ze znaczącymi korzyściami w postaci mniejszego ryzyka zgonu.</p>		
Produkt łączony buprenorfina/nalokson vs buprenorfina vs placebo; [108] Lavonas et al. 2013			

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (skuteczność kliniczna oraz profil bezpieczeństwa)
<p>Badanie retrospektywne, przekrojowe, z grupą kontrolną, przeprowadzone w 1 ośrodku klinicznym na terenie Stanów Zjednoczonych, którego celem była ocena ryzyka przypadkowego spożycia produktu łączonego buprenorfina/nalokson lub buprenorfiny przez dzieci poniżej 6 lat.</p> <p>Podtyp badania: IIIC.</p>	<p>Populacja dzieci od 28. dnia życia do 6. roku życia, które przypadkowo spożyły produkt łączony buprenorfina/nalokson lub buprenorfinę.</p> <p>Włączeni do badania N=2380</p> <p>Grupa badana I: produkt łączony buprenorfina/nalokson (tabletki podjęzykowe) N=2107,</p> <p>Grupa badana II: produkt łączony buprenorfina/nalokson (film) N=118,</p> <p>Grupa kontrolna: buprenorfina (tabletki) N=154.</p>	<p>Produkt łączony buprenorfina/nalokson w formie tabletek podjęzykowych lub filmu, lub buprenorfina w postaci tabletek (brak danych dotyczących dawkowania).</p> <p>Czas trwania badania około 2,5 roku (1 październik 2009 – 31 marca 2012).</p>	<p>Skuteczność kliniczna: nie analizowano.</p> <p>Profil bezpieczeństwa:</p> <p>Ogółem zidentyfikowano 2380 przypadków spożycia produktu łączonego buprenorfina/nalokson lub buprenorfiny przez dzieci poniżej 6 lat, w tym 2107 (88,5%) przypadków spożycia produktu łączonego buprenorfina/nalokson w formie tabletek podjęzykowych, 118 (5,0%) przypadków spożycia produktu łączonego buprenorfina/nalokson w postaci filmu i 154 (6,5%) przypadków spożycia buprenorfiny w formie tabletek. Zdecydowana większość przypadków spożycia leków miała miejsce w domu.</p> <p>Średni wskaźnik ekspozycji oszacowano na: 6,25 [95% CI: 5,92; 6,61] na 10 000 odbiorców recept na tabletki podjęzykowe produktu łączonego buprenorfina/nalokson, 0,71 [95% CI: 0,59; 0,86] na 10 000 odbiorców recept na film produktu łączonego buprenorfina/nalokson, 2,51 [95% CI: 2,13; 2,95] na 10 000 odbiorców recept na tabletki buprenorfiny. Średni wskaźnik ekspozycji na tabletki produktu łączonego i buprenorfiny łącznie (RR=8,76 [95% CI: 7,21; 10,64]) oraz oddzielnie (RR=3,51 [95% CI: 2,75; 4,50]) był istotnie statystycznie większy (p<0,001) niż filmu.</p> <p>Najpowszechniejszą przyczyną przypadkowego spożycia leków przez dzieci było niewłaściwe miejsce i sposób ich przechowywania (642 przypadków, 27,0%). Większość leków była przepisana na rodziców (663 przypadki, 27,9%) lub bliskich krewnych lub znajomych (298 przypadków, 12,5%).</p> <p>Po przypadkowym spożyciu leków działania niepożądane sklasyfikowano jako: łagodne: ogółem 99/536 (18,5%), produkt łączony buprenorfina/nalokson – tabletki podjęzykowe 85/471 (18,0%), produkt łączony buprenorfina/nalokson – film 6/26 (23,1%), buprenorfina – tabletki 8/38 (21,1%), umiarkowane: ogółem 180/536 (33,6%), produkt łączony buprenorfina/nalokson – tabletki podjęzykowe 161/471 (34,2%), produkt łączony buprenorfina/nalokson – film 10/26 (38,5%), buprenorfina – tabletki 9/38 (23,7%), ciężkie: ogółem 190/536 (35,4%), produkt łączony buprenorfina/nalokson – tabletki podjęzykowe 167/471 (35,5%), produkt łączony buprenorfina/nalokson – film 9/26 (34,6%), buprenorfina – tabletki 14/38 (36,8%), zagrażające życiu: ogółem 42/536 (7,8%), produkt łączony buprenorfina/nalokson – tabletki podjęzykowe 36/471 (7,6%), produkt łączony buprenorfina/nalokson – film 0/26 (0%), buprenorfina – tabletki 6/38 (15,8%), śmiertelne: ogółem 4/536 (0,7%), produkt łączony buprenorfina/nalokson – tabletki podjęzykowe 2/471 (0,4%), produkt łączony buprenorfina/nalokson – film 0/26 (0%), buprenorfina – tabletki 1/38 (2,6%).</p> <p>Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: letarg (438 przypadków), depresja oddechowa (231 przypadków), zwężenie źrenic (197 przypadków), wymioty (150 przypadków).</p>
<p>Wnioski</p>	<p>Wyniki badania wskazują, że ryzyko przypadkowego spożycia produktu łączonego buprenorfina/nalokson lub buprenorfiny jest stosunkowo duże ze względu na pozostawianie ich w polu widzenia i zasięgu dzieci, dodatkowo nieodpowiednio zabezpieczone. Większość działań niepożądanych, które odnotowano były umiarkowane lub ciężkie w nasileniu. Najczęściej występował letarg, depresja oddechowa, zwężenie źrenic i wymioty. Odnotowano również nieliczne przypadki zagrażające życiu dzieci, a nawet śmiertelne.</p>		
<p>Produkt łączony buprenorfina/nalokson w różnych schematach terapeutycznych w I linii leczenia; [101] Lee et al. 2012</p>			
<p>Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną, kohortowe, prospektywne, jednoosrodkowe, w którym porównywano efekty terapii substytucyjnej połączeniem</p>	<p>Uczestnicy, którzy zakończyli karę więzienia byli leczeni połączeniem buprenorfiny z naloksonem w zakładzie karnym w ramach badania klinicznego lub rozpoczęli</p>	<p>Preparat łączony zawierający buprenorfinę i nalokson (brak danych dotyczących wysokości dawki). Indukcję połączenia buprenorfiny z naloksonem prowadzono w warunkach domowych pod kontrolą lekarzy ze szpitala w</p>	<p>Skuteczność kliniczna:</p> <p>Leczeniu substytucyjnemu połączeniem buprenorfiny z naloksonem w czasie od sierpnia 2006 roku do stycznia 2008 roku poddanych zostało ostatecznie 140 osób, w przypadku których uzyskano kompletne dane dla 48-tygodniowego okresu leczenia. Terapię produktem łączonym buprenorfina/nalokson kontynuowało 32 uczestników, którzy opuścili</p>

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (skuteczność kliniczna oraz profil bezpieczeństwa)
<p>buprenorfiny z naloksonem osób uzależnionych od opioidów, które zakończyły odbywanie kary więzienia względem osób uzależnionych, niekaranych.</p> <p>Podtyp badania: IIIA.</p>	<p>przyjmowanie produktu łączonego buprenorfina/naloksonu po opuszczeniu zakładu karnego, do badania włączono również osoby niekarane. W okresie od 2007 do 2008 roku do leczenia zakwalifikowano 142 uczestników, w tym 32 osób tuż po opuszczeniu zakładu karnego oraz 110 osób niekaranych.</p> <p>Grupę badaną stanowiły osoby, które po opuszczeniu zakładu karnego zostały skierowane do dalszego leczenia substytucyjnego w ramach rządowego programu leczenia uzależnień lub same się zgłosiły.</p> <p>Grupę kontrolną stanowiły osoby niekarane (na podstawie rejestrów z ośrodków odwykowych, klinicznych lub innych źródeł), które nie otrzymywały aktualnie terapii buprenorfiną.</p>	<p>ramach podstawowej opieki zdrowotnej. Indukcję leku prowadzono tak samo jak w badaniu Lee et al. 2009 [109].</p> <p>Czas trwania badania wyniósł 48 tygodni.</p>	<p>zakład karny, z których 27 otrzymywało lek w ramach randomizowanego badania klinicznego. Odsetek uczestników, którzy kontynuowali leczenie substytucyjne (ang. <i>retention rate</i>) w 48. tygodniu był podobny w obu grupach i wynosił odpowiednio: 37% (uczestnicy badania wcześniej karani) oraz 30% (uczestnicy badania niekarani). Średni czas trwania leczenia wynosił 34 tygodnie [95% CI: 29-39], w tym: 37 [95% CI: 26-48] tygodni wśród osób karanych oraz 33 [95% CI: 27-39] tygodnie w grupie osób niekaranych. W przypadku osób, które przerwały leczenie średni czas trwania leczenia wyniósł: 21 [95% CI: 12-30] tygodni w grupie osób karanych i 17 [95% CI: 12-21] tygodni w grupie osób niekaranych. Wyniki analizy toksykologicznej próbek moczu oraz potwierdzenie przez uczestnika badania stosowania heroiny lub innych opioidów wykazały brak istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pomiędzy grupami; analizy wykazały także, że istotny odsetek osób poddanych leczeniu substytucyjnemu nadal nielegalnie przyjmował opioidy. Stwierdzono redukcję liczby dni stosowania opioidów z 7 dni na tydzień (średnia) przy naborze do badania do 1 dnia na tydzień w 12. tygodniu leczenia (wśród 92 uczestników, którzy kontynuowali leczenie w 12. tygodniu).</p> <p>Profil bezpieczeństwa: Nie oceniano.</p>
Wnioski	Wyniki niniejszego badania raportowane w 48. tygodniu terapii wykazały zbliżone prawdopodobieństwo kontynuowania odwykowego leczenia substytucyjnego za pomocą połączenia buprenorfiny z naloksonem wśród osób, które niedawno zakończyły odbywanie kary więzienia, jak i wśród osób niekaranych, w ramach podstawowej opieki zdrowotnej.		
Badania obserwacyjne z grupą kontrolną – retrospektywne			
Produkt łączony buprenorfina/nalokson w różnych schematach terapeutycznych w I linii leczenia; [104] Caldiero et al. 2006			
<p>Badanie obserwacyjne, z grupą kontrolną, jednoośrodkowe, retrospektywne, kliniczno-kontrolne, w którym oceniano skuteczność kliniczną leczenia substytucyjnego u osób poddanych detoksyfikacji od opioidów i następnie indukcyjnej terapii za pomocą połączenia buprenorfiny z naloksonem w warunkach szpitalnych względem osób poddawanych tylko detoksyfikacji za pomocą tramadolu.</p> <p>W badaniu oceniano odsetek uczestników badania, którzy kontynuowali leczenie po 12 tygodniach od rozpoczęcia terapii i opuszczeniu ośrodka klinicznego.</p> <p>Podtyp badania: IIID.</p>	<p>W badaniu uwzględniono pierwotnie 60 osób uzależnionych od opioidów w wieku od 22 do 54 roku życia, którzy zakończyli stacjonarne leczenie detoksyfikacyjne w okresie od kwietnia do września 2003 roku. Do analizy włączono pierwszych 30 uczestników, którzy następnie zostali poddani 3-dniowej terapii indukcyjnej i kolejno podtrzymującej terapii połączeniem buprenorfiny z naloksonem. Grupę kontrolną stanowiło 30 uczestników odpowiednio dobranych pod względem demograficznym, którzy poddani zostali detoksyfikacji od opioidów, a następnie zostali włączeni do programu leczenia ambulatoryjnego bez stosowania</p>	<p>W 3-dniowym leczeniu indukcyjnym buprenorfiną zastosowano preparat łączony zawierający połączenie buprenorfiny z naloksonem. Dawkowanie preparatu uzależnione było od nasilenia objawów odstawienia według punktacji CINA (ang. <i>Clinical Institutes of Narcotic Assessment</i>) oraz parametrów życiowych. W 1. dniu leczenia buprenorfiną w dawce 2 mg w połączeniu buprenorfiny z naloksonem podawano co 2 godziny w zależności od potrzeb (≥ 6 punktów w skali CINA – duże nasilenie objawów), nie przekraczając dawki maksymalnej – 8 mg/dobę. W 2. i 3. dniu preparat łączony dawkowano nie przekraczając dawki maksymalnej wynoszącej odpowiednio 16 mg i 24 mg buprenorfiny na dobę (dawka zgodna z zaleceniami w ChPL Suboxone® [194]).</p> <p>W celu dodatkowego łagodzenia objawów odstawienia uczestnikom badania podawano: tramadol, klonidynę, trazodon, acetaminofen,</p>	<p>Skuteczność kliniczna:</p> <p>Stopień nasilenia objawów odstawienia oceniany według punktacji CINA (ang. <i>Clinical Institutes of Narcotic Assessment</i>) w momencie przyjęcia, jak i opuszczenia ośrodka klinicznego, był porównywalny ($p > 0,05$) w grupie osób poddanych 3-dniowej, stacjonarnej terapii indukcyjnej połączeniem buprenorfiny z naloksonem, jak i w grupie osób poddanych 5-dniowej detoksyfikacji od opioidów z wykorzystaniem tramadolu.</p> <p>Niemniej jednak, zastosowanie leczenia podtrzymującego za pomocą połączenia buprenorfiny z naloksonem wiązało się z większym prawdopodobieństwem kontynuowania i ukończenia leczenia w ramach ambulatoryjnych programów odwykowych i dłuższego pozostawania w stanie abstynencji od narkotyków, w porównaniu z osobami poddanymi tylko detoksyfikacji od opioidów. Wykazano, że istotnie statystycznie więcej uczestników otrzymujących połączenie buprenorfiny z naloksonem kontynuowało leczenie (40% vs 0%; $p < 0,001$) oraz zgłaszało się na wizyty kontrolne w ośrodkach prowadzących programy odwykowe (20% vs 0%; $p < 0,01$), w porównaniu z grupą uczestników poddanych wcześniej detoksyfikacji i nieotrzymujących aktualnie leczenia opartego na opioidach. Po upływie 12 tygodni od opuszczenia ośrodka, w którym uczestnicy poddani zostali detoksyfikacji, wszyscy z 30-osobowej grupy kontrolnej zaprzestali dalszego leczenia odwykowego. W grupie osób, które po detoksyfikacji rozpoczęły terapię połączeniem buprenorfiny z naloksonem odsetek ten wyniósł 40% (100% vs 40%; $p < 0,001$). Spośród uczestników, którzy zrezygnowali w udziału w programie odwykowym, osoby poddane wcześniej tylko detoksyfikacji wykazywały większą tendencję do</p>

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (skuteczność kliniczna oraz profil bezpieczeństwa)
	pochodnych opioidowych.	ibuprofen lub hydroksyzynę. Wszystkich uczestników skierowano na sesje terapeutyczne, cztery 3-godzinne sesje tygodniowo oraz 1-godzinna sesja indywidualna na tydzień przez 5 tygodni.	niezgłaszania się na jakiegokolwiek dalsze ambulatoryjne leczenie odwykowe (80% vs 24%; $p < 0,001$) lub byli kierowani na stacjonarne leczenie odwykowe po wielokrotnym powrocie do nałogu (3% vs 0%; $p < 0,001$) względem grupy osób stosujących połączenie buprenorfiny z naloksonem. Dodatkowo, porównano wyniki uczestników badania biorących udział w sesjach terapeutycznych, 24 osób w grupie leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem oraz 30 osób poddanych detoksyfikacji. Udział w sesjach terapeutycznych ukończyło 50% osób z grupy leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson i 0% z grupy poddanej detoksyfikacji ($p < 0,001$); ponadto czas trwania leczenia był istotnie statystycznie dłuższy ($p < 0,001$) w grupie leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson - średnio 8,5 tygodni ($\pm 4,6$) w porównaniu do grupy poddanej detoksyfikacji - średnio 0,4 tygodnia ($\pm 1,0$). Profil bezpieczeństwa: Nie oceniano.
Wnioski	Wyniki niniejszego badania retrospektywnego wskazują, że stacjonarne leczenie indukcyjne za pomocą połączenia buprenorfiny z naloksonem jest skuteczną klinicznie i dobrze tolerowaną metodą rozpoczęcia długoterminowego leczenia odwykowego z ustabilizowanym dawkowaniem leku w porównaniu do detoksyfikacji.		
Badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej (opisowe) – prospektywne typu pretest/posttest			
Produkt łączony buprenorfina/nalokson w I linii leczenia; [114] Baker et al. 2006			
Prospektywne badanie opisowe typu pretest/posttest, obserwacyjne, bez zamaskowania, jednoośrodkowe, którego celem było oszacowanie wpływu leczenia substytucyjnego za pomocą połączenia buprenorfiny z naloksonem i jednoczesnego stosowania leków przeciwretrowirusowych na zmiany w odcinku QT w badaniu elektrokardiograficznym u osób uzależnionych od opioidów, niebędących nosicielami wirusa HIV. Podtyp badania: IVA.	W badaniu uwzględniono 50 uczestników uzależnionych od opioidów, poddanych terapii substytucyjnej i wykazujących jednocześnie negatywny wynik testu na nosicielstwo wirusa HIV.	Połączenie buprenorfiny z naloksonem stosowano przez 2 tygodnie (średnia dawka buprenorfiny: 16,3 mg \pm 1,1 mg (SD); zakres: 16-20 mg; średnia dawka zgodna z zaleceniami w ChPL Suboxone® [194]), a następnie przyjmowano wraz z terapią przeciwretrowirusową przez kolejnych 5-15 dni, stosowano jeden z leków: efawirenz (600 mg/dobę przez 15 dni), nelfinawir (1250 mg 2xdobę przez 5 dni), delawirdyna (600 mg 2xdobę przez 7 dni), rytonawir (100 mg 2xdobę przez 10 dni), lopinawir/rytonawir (400/100 mg 2xdobę przez 7 dni). Uczestnicy badania codziennie odwiedzali ośrodek w celu przyjęcia dawki produktu łączonego buprenorfina/nalokson oraz dawki leku przeciwretrowirusowego, drugą dawkę leku przeciwretrowirusowego przyjmowali w domu.	Skuteczność kliniczna: Badanie elektrokardiograficzne wykonywano przed rozpoczęciem leczenia, po upływie 2 tygodni przyjmowania połączenia buprenorfiny z naloksonem oraz następnie po upływie kolejnych 5-15 dni (zależnie od leku przeciwretrowirusowego) stosowania produktu łączonego (buprenorfina/nalokson) i jednocześnie – leków przeciwretrowirusowych. Przed wykonaniem badań EKG, analiza toksykologiczna próbek moczu wykazała niedawne przyjmowanie kokainy u: 30 (60%) uczestników w fazie wstępnej badania, 18 (36%) osób w fazie leczenia połączeniem buprenorfiny z naloksonem oraz 17 (34%) uczestników w fazie leczenia połączeniem buprenorfiny z naloksonem oraz lekiem przeciwretrowirusowym. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy ($p = 0,29$) w liczbie pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność kokainy między poszczególnymi grupami przyjmującymi leki przeciwretrowirusowe. W oparciu o informacje pochodzące od uczestników badania stosowanie się do zaleceń wyniosło 100%. Przeprowadzona analiza nie wykazała istotnej statystycznie różnicy w zakresie zmian odcinka QT w czasie stosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem w porównaniu do wartości wstępnych sprzed leczenia, również przy często stosowanej kokainie ($p = 0,612$). Z kolei, stosowanie połączenia buprenorfiny z naloksonem oraz jednoczesne przyjmowanie leku przeciwretrowirusowego wiązało się z istotnym statystycznie, lecz nieistotnym klinicznie wydłużeniem odcinka QT w badaniu elektrokardiograficznym ($p = 0,005$). Największe wydłużenie odcinka QT w elektrokardiogramie miało miejsce w przypadku uczestników stosujących połączenie buprenorfiny z naloksonem oraz takie leki przeciwretrowirusowe jak: delawirdyna (13,1 ms) i rytonawir (9,4 ms). Profil bezpieczeństwa: Uczestnicy badania nie raportowali żadnych działań niepożądanych o etiologii kardiologicznej, jak i jakiegokolwiek działań niepożądanych wymagających interwencji medycznej.
Wnioski	Analiza wyników elektrokardiogramu wykazała brak istotnych statystycznie zmian w obrębie odcinka QT w trakcie stosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem, obserwowano natomiast jego istotne statystycznie, ale nie klinicznie, wydłużenie w czasie jednoczesnego stosowania terapii substytucyjnej oraz delawirdyny, jak i rytonawiru, będących inhibitorami cytochromu CYP3A4 (uczestniczącego w metabolizmie buprenorfiny). Niniejsze obserwacje mogą mieć duże znaczenie dla osób zakażonych wirusem HIV poddawanych leczeniu substytucyjnym i wymagających jednocześnie przewlekłego stosowania leków przeciwretrowirusowych, mogących hamować metabolizm buprenorfiny. Autorzy badania		

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (skuteczność kliniczna oraz profil bezpieczeństwa)
podkreślają konieczność dalszych badań, które pomogą oszacować ryzyko wystąpienia arytmii u osób leczonych substytucyjnie z zastosowaniem połączenia buprenorfiny z naloksonem i jednocześnie przyjmują leki przeciwretrowirusowe.			
Produkt łączony buprenorfina/nalokson w I linii leczenia; [112] Uosukainen et al. 2013, [113] NCT01182402			
<p>Prospektywne badanie opisowe typu pretest/posttest, obserwacyjne, bez zamaskowania, przeprowadzone w 3 ośrodkach klinicznych na terenie Wschodniej Finlandii, którego celem była ocena zastosowania elektronicznego dozownika produktu łączonego buprenorfiny/naloksonu u osób uzależnionych od opioidów, którzy tygodniowo przyjmowali co najmniej jedną dawkę leku w warunkach domowych. W trakcie badania przeprowadzono dodatkowe obserwacje dotyczące rozpowszechnienia przyjmowania produktu łączonego buprenorfiny/naloksonu i buprenorfiny przeprowadzone w ośrodkach wymiany igieł oraz w oparciu o testy toksykologiczne próbek moczu zebranych na oddziałach intensywnej terapii ośrodków klinicznych włączonych do badania, w celu określenia częstości akcji ratunkowych oraz liczby pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność substancji odurzających.</p> <p>Podtyp badania: IVA.</p>	<p>Populacja uczestników uzależnionych od opioidów, poddanych terapii substytucyjnej produktem łączonym buprenorfiny/naloksonu.</p> <p>Część I Liczba uczestników, włączonych do badania: N=37, Personel medyczny (pracownicy aptek i klinik): N=19.</p> <p>Część II Przeprowadzone w ośrodkach wymiany igieł. Liczba uczestników włączonych: faza przed wprowadzeniem elektronicznych dozowników produktu łączonego buprenorfiny/naloksonu: N=32, faza w trakcie, której stosowano elektroniczne dozowniki produktu łączonego buprenorfiny/naloksonu: N=7.</p> <p>Część III Badanie toksykologiczne próbek moczu zebranych na oddziałach szpitalnych. Liczba przebadanych próbek moczu z pozytywnym wynikiem na obecność substancji odurzających: N=198 (121 uczestników).</p>	<p>Połączenie buprenorfiny z naloksonem w dawce indywidualnie dostosowanej do potrzeb każdego uczestnika. Średnia dobowo dawka buprenorfiny w produkcie łączonym buprenorfiny/naloksonu wynosiła 17,2 mg ± 4,3 mg (SD; średnia dawka zgodna z zaleceniami w ChPL Suboxone® [194]). Biorącym udział w badaniu uczestnikom rozdano elektroniczne dozowniki leku, które miały ułatwić jego przyjmowanie w warunkach domowych. Uczestnicy mogli korzystać z dozowników w trakcie 4 miesięcy trwania badania. Elektroniczne dozowniki były zaprogramowane tak, aby uczestnik mógł przyjąć przepisaną mu dawkę leku, natomiast nie mógł on sam sobie jej zwiększyć. Dodatkowo, uczestnicy nadal przestrzegali systemu wizyt kontrolnych, w trakcie których były również napelniane ich dozowniki. Kobiety będące w ciąży (n=3) w trakcie badania przyjmowały przy pomocy elektronicznych dozowników jedynie buprenorfinę.</p> <p>Czas trwania badania 4 miesiące.</p>	<p style="text-align: center;">Skuteczność kliniczna: Część I</p> <p>Z końcem stycznia 2011 roku uczestnicy badania zostali poproszeni o anonimowe uzupełnienie kwestionariusza, mającego na celu ocenę zastosowania elektronicznego dozownika w terapii produktem łączonym buprenorfiny/naloksonu. Podobną ankietę wypełnił również personel medyczny. Odsetek zwrotu ankiety dla uczestników oraz dla personelu medycznego był identyczny i wyniósł 84% (31 uczestników i 3 farmaceutów oraz 16 osób z personelu medycznego uczestniczących ośrodków). W ocenie 5 uczestników (16%) elektroniczny dozownik leku uchronił ich przed zastosowaniem go w inny niż zalecany sposób, 7 uczestników (23%) stwierdziło natomiast, iż elektroniczny dozownik zapobiegł skorzystaniu z produktu łączonego buprenorfiny/naloksonu przez inne osoby. Ogólnie 18 pacjentów (58%) uważało, iż elektroniczny dozownik zapobiega zastosowaniu leku w inny niż zalecany sposób, natomiast 21 (68%) uczestników uważa za przetrzymywanie przepisanych dawek produktu łączonego buprenorfiny/naloksonu w elektronicznym dozowniku za bezpieczniejsze od papierowej szaszetki.</p> <p>W ocenie pacjentów manipulowanie dawkami produktu łączonego buprenorfiny/naloksonu umieszczonych w elektronicznym dozowniku jest:</p> <ul style="list-style-type: none"> łatwe do wykonania: n=6 (19%), trudne do wykonania: n=6 (19%), niemożliwe do wykonania: n=18 (58%). <p>brak odpowiedzi 1 osoby (3%) na to pytanie.</p> <p>Elektroniczny dozownik nie jest w stanie zapobiec innej formie przyjęcia leku niż jest ona zalecana w ocenie 16 respondentów (84%), jednak 58% (n=11) z nich preferowałoby podawanie terapii substytucyjnej za pomocą dozownika, a nie papierowych szaszetek. W 74% (n=14) personel medyczny jest za wprowadzeniem elektronicznych dozowników do rutynowego wykorzystania w terapii substytucyjnej.</p> <p style="text-align: center;">Część II</p> <p><u>Liczba i odsetek uczestników stosujących produkt łączony buprenorfina/nalokson:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> faza przed wprowadzeniem elektronicznych dozowników: n=32/32 (100%), faza stosowania elektronicznych dozowników: n=26/27 (96%), wartość p dla różnicy pomiędzy grupami: p=0,458. <p><u>Liczba i odsetek uczestników stosujących buprenorfinę:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> faza przed wprowadzeniem elektronicznych dozowników: n=15/32 (47%), faza stosowania elektronicznych dozowników: n=18/27 (67%), wartość p dla różnicy pomiędzy grupami: p=0,188. <p><u>Liczba i odsetek uczestników stosujących buprenorfinę codziennie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> faza przed wprowadzeniem elektronicznych dozowników: n=15/32 (47%), faza stosowania elektronicznych dozowników: n=16/27 (59%), wartość p dla różnicy pomiędzy grupami: p=0,435. <p><u>Liczba i odsetek uczestników oceniających, że produkt łączony buprenorfina/nalokson jest najczęściej stosowanym lekiem zawierającym buprenorfinę:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> faza przed wprowadzeniem elektronicznych dozowników: n=26/30 (87%), faza stosowania elektronicznych dozowników: n=16/27 (59%), wartość p dla różnicy pomiędzy grupami: p=0,033. <p><u>Liczba i odsetek uczestników oceniających, że dostęp do produktu łączonego buprenorfiny/naloksonu jest dobry:</u></p>

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (skuteczność kliniczna oraz profil bezpieczeństwa)
			<p>faza przed wprowadzeniem elektronicznych dozowników: n=6/32 (19%), faza stosowania elektronicznych dozowników: n=8/27 (30%), wartość p dla różnicy pomiędzy grupami: p=0,371.</p> <p><u>Liczba i odsetek uczestników przyjmujących oryginalny produkt łączony buprenorfina/nalokson otrzymywany w ramach terapii substytucyjnej:</u></p> <p>faza przed wprowadzeniem elektronicznych dozowników: n=6/32 (19%), faza stosowania elektronicznych dozowników: n=5/26 (19%), wartość p dla różnicy pomiędzy grupami: p=1,000.</p> <p>Część III</p> <p>Wykonane badania toksykologiczne wykazały pozytywne wyniki na obecność substancji odurzających takich jak:</p> <p>buprenorfina, średnia (zakres): 10% (8,8%-11,4%), inne opioidy, zakres: 20,0%-23,8%, benzodiazepiny, zakres: 47,9%-53,8%, inne substancje uzależniające, zakres: 13,8%-18,8%.</p> <p>Odsetki te pozostawały na zbliżonym poziomie we wszystkich fazach badania (przed, w trakcie, jak i po zastosowaniu elektronicznego dozownika) p=0,964.</p> <p>Profil bezpieczeństwa: nie analizowano.</p>
<p>Wnioski</p>	<p>Elektroniczny dozownik wykorzystany do podawania produktu łączonego buprenorfina/nalokson w warunkach domowych przez osoby uzależnione od opioidów uzyskał pozytywne oceny, zarówno od samych uczestników, jak i personelu medycznego. Większość specjalistów uważa, iż przyrząd ten powinien zostać włączony do terapii substytucyjnej uzależnienia od opioidów. W II części badania wykazano również, iż wprowadzenie dozownika spowodowało istotną statystycznie (p<0,05) poprawę oceny dotyczącej dostępu do produktu łączonego buprenorfina/nalokson, nie wykazano natomiast istotnych statystycznie (p>0,05) różnic w częstości stosowania oryginalnego leku otrzymywanego w ramach terapii substytucyjnej uzależnienia od opioidów. Część III badania pozwala wnioskować, iż wprowadzenie dozownika nie wpłynęło na częstość występowania pozytywnych wyników testów toksykologicznych próbek moczu. Odsetek pacjentów, u których stwierdzono w testach toksykologicznych moczu poszczególne substancje odurzające nie różniły się istotnie statystycznie (p>0,05) pomiędzy poszczególnymi fazami badania.</p>		
<p>Badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej (opisowe) – prospektywne typu posttest</p>			
<p>Produkt łączony buprenorfina/nalokson w I linii leczenia; [109] Lee et al. 2009</p>			
<p>Badanie opisowe, obserwacyjne, prospektywne, bez grupy kontrolnej, jednoosrodkowe, w którym oceniano efekty leczenia substytucyjnego w warunkach ambulatoryjnych w ośrodku podstawowej opieki zdrowotnej osób uzależnionych od opioidów, które otrzymywały połączenie buprenorfiny z naloksonem do stosowania w warunkach domowych. Podtyp badania: IVB.</p>	<p>Łącznie 103 uczestników badania zostało skierowanych na leczenie substytucyjne za pomocą połączenia buprenorfiny z naloksonem w okresie od sierpnia 2006 roku do stycznia 2008 roku.</p>	<p>Preparat łączony Suboxone® zawierający buprenorfinę i nalokson w proporcji 4:1. W 1. dniu terapii początkowa dawka buprenorfiny w preparacie łączonym wyniosła 4 mg, a następnie w razie potrzeby przyjmowano 1-2 kolejne dawki wynoszące 4 mg co 1-4 godziny. Maksymalna, rekomendowana dawka buprenorfiny w preparacie łączonym w 1. dniu leczenia wynosiła 12 mg. Od 2. dnia leczenia kolejne dawki buprenorfiny w preparacie łączonym zwiększano o 4 mg, do ustalenia dawki podtrzymującej (brak danych dotyczących wysokości dawki podtrzymującej). Uczestnicy badania zostali poinformowani o konieczności kontaktu telefonicznego z lekarzem prowadzącym leczenie odwykowe przez pierwsze 1-3 dni terapii indukcyjnej oraz zgłaszania się do ośrodka w odstępach cotygodniowych. Uczestnicy otrzymywali recepty zwykle na 14 tabletek preparatu</p>	<p>Skuteczność kliniczna:</p> <p>Połowa uczestników badania poddanych leczeniu substytucyjnemu stosowała wcześniej buprenorfinę, 68% stosowało heroinę, 18% było uzależnionych od leków opioidowych przepisywanych na receptę, a 14% przyjmowało metadon w dawce podtrzymującej ponad 40 mg/dobę. Dane raportowane przez samych uczestników badania w czasie leczenia indukcyjnego odbywanego w warunkach domowych były dostępne w przypadku 92 (89%) osób; 75 (73%) uczestników stawiło się na pierwszą wizytę kontrolną po upływie 1 tygodnia od rozpoczęcia terapii, a 17 (17%) osób nie przyszło na wizytę w 7. dniu po rozpoczęciu leczenia, lecz kontaktowało się z personelem ośrodka. Pozostałych 11 (11%) uczestników nie skontaktowało w żaden sposób się z personelem ośrodka po rozpoczęciu leczenia. Średnia dobowa dawka buprenorfiny w preparacie złożonym stosowana w 1. dniu leczenia indukcyjnego wynosiła 12 mg (zakres: 4-32 mg), jednocześnie stwierdzono 12% przekroczenie dawki rekomendowanej. Żaden z uczestników badania nie zgłaszał trudności z dawkowaniem podawanego podjęzykowo połączenia buprenorfiny z naloksonem, z wyjątkiem 2 osób wyrażających chęć zmiany produktu leczniczego Suboxone® na produkt Subutex® zawierający tylko buprenorfinę. Z grupy 92 uczestników, żaden nie raportował wystąpienia nagłego, radykalnego pogorszenia objawów odstawienia. Pięć osób raportowało wystąpienie objawów odstawienia prawdopodobnie związanych ze stosowaniem buprenorfiny, takich jak: niepokój, nudności bez jednoczesnych wymiotów, nadmierne pocenie się, bóle mięśniowo-szkieletowe oraz</p>

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (skuteczność kliniczna oraz profil bezpieczeństwa)
		łączonego Suboxone® w dawce 8 mg/2 mg na 7 kolejnych dni.	senność i/lub sedacja. Objawy te zostały określone jako łagodnie lub umiarkowanie nasilone i ustąpiły w trakcie kolejnych 3 dni stosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem. Osoby te zgłosiły się na wizytę kontrolną po 1 tygodniu leczenia i kontynuowały dalsze leczenie. Pięciu kolejnych uczestników raportowało wystąpienie długotrwałych objawów odstawienia, w tym 2 uczestników z grupy osób stosujących heroinę lub nadużywających przepisane na receptę leki opioidowe oraz 3 uczestników spośród osób przyjmujących wcześniej metadon. Objawy te obejmowały: porytowanie/niepokój, bóle mięśniowo-szkieletowe i zaburzenia żołądkowo-jelitowe, które nie ustępowały przez pierwszych kilka dni stosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem. Troje spośród tych 5 uczestników nie zgłosiło się na wizytę kontrolną po upływie 1 tygodnia od rozpoczęcia leczenia. Z grupy 17 osób, które po tygodniu leczenia indukcyjnego nie zgłosiły się osobiście do ośrodka, lecz kontaktowały się w inny sposób z personelem, czworo nie zrealizowało nigdy otrzymanej recepty na produkt łączony buprenorfina/nalokson. Odsetek uczestników kontynuujących leczenie (ang. <i>retention rate</i>) wynosił 59% oraz 50% odpowiednio w 12. oraz 24. tygodniu leczenia substytucyjnego. Średni okres leczenia wynosił 29 tygodni (zakres: 1-117). Średnia dawka buprenorfiny w produkcie łączonym w trakcie leczenia podtrzymującego wyniosła 17 mg/dobę (zakres: 2-32 mg/dobę, mediana 16 mg/dobę). Po upływie 24 tygodni leczenia jedynie u 24% uczestników nigdy nie stwierdzono obecności opiatów lub metadonu w moczu, u 52% osób pozytywne wyniki testów toksykologicznych moczu były nieregularne, a w przypadku kolejnych 24% osób - regularnie wykazywano obecność opiatów lub metadonu w trakcie analizy toksykologicznej moczu. Częstość przyjmowania opioidów zgłaszana przez samych uczestników uległa redukcji z 7 dni na tydzień (średnia) przed rozpoczęciem leczenia substytucyjnego do 1 dnia na tydzień (średnia, zakres: 0-7) w 12. tygodniu leczenia. Profil bezpieczeństwa: W badaniu nie raportowano wystąpienia ciężkich działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem.
Wnioski	Wyniki niniejszego badania wykazały, że prowadzenie indukcyjnej terapii substytucyjnej w warunkach domowych z wykorzystaniem połączenia buprenorfiny z naloksonem jest możliwe do zrealizowania i jednocześnie bezpieczne. Komplikacje związane z rozpoczęciem terapii substytucyjnej występowały z przewidywaną częstością i nie były związane z ryzykiem wycofania się uczestników z dalszego udziału w badaniu.		
Produkt łączony buprenorfina/nalokson w I linii leczenia; [110] Mintzer et al. 2007			
Badanie opisowe, obserwacyjne, prospektywne, bez grupy kontrolnej, w którym oceniano efekty leczenia substytucyjnego prowadzonego w 2 ośrodkach podstawowej opieki zdrowotnej tj. w ośrodku zdrowia dla okolicznych mieszkańców z niskimi lub średnimi dochodami oraz w przyszpitalnym ośrodku klinicznym. Podtyp badania: IVB.	W badaniu uwzględniono kohortę 99 uczestników uzależnionych od opioidów i otrzymujących terapię substytucyjną za pomocą połączenia buprenorfiny z naloksonem w 2 ośrodkach podstawowej opieki zdrowotnej.	Preparat łączony zawierający buprenorfinę i nalokson. W ośrodku przyszpitalnym pierwszego dnia leczenia uczestnicy otrzymali produkt łączony buprenorfina/nalokson w dawce podzielonej na dwie części w odstępach 4 godzin, maksymalna dawka buprenorfiny w produkcie łączonym wyniosła 8 mg/dobę. Drugiego dnia oszacowano skuteczność kliniczną dawki otrzymanej pierwszego dnia i zależnie od potrzeb uczestników dawkę buprenorfiny w produkcie łączonym zwiększono do maksymalnie 24 mg/dobę. Trzeciego dnia i w kolejnych dniach terapii uczestnicy otrzymywali określoną dawkę buprenorfiny w produkcie łączonym w zakresie 8-24 mg/dobę. Trzeciego dnia uczestnicy badania otrzymali receptę na zakup produktu	Skuteczność kliniczna: Łącznie 54% uczestników badania pozostawało w stanie abstynencji w 6. miesiącu od rozpoczęcia terapii substytucyjnej, w tym 51% leczonych w ośrodku podstawowej opieki zdrowotnej oraz 58% w przyszpitalnym ośrodku klinicznym. Przeprowadzona analiza wykazała, że czynnikami predykcjami utrzymania abstynencji od opioidów były: posiadanie prywatnego ubezpieczenia ($p<0,05$), starszy wiek ($p<0,05$) oraz dłuższy czas leczenia ($p<0,001$). Dodatnią korelację, ale nieistotną statystycznie, wykazano również pomiędzy stanem abstynencji, a uczestnictwem w programach dla anonimowych alkoholików i/lub anonimowych narkomanów ($p=0,09$). Osoby samodzielnie płacące za leczenie wykazywały istotnie statystycznie mniejsze prawdopodobieństwo utrzymania abstynencji niż uczestnicy, których leczenie substytucyjne było w jednej trzeciej refundowane ($p<0,03$). Nie wykazano istotnych statystycznie ($p>0,05$) korelacji pomiędzy abstynencją a: miejscem leczenia, stopniem zamożności, płcią, nosicielstwem wirusa zapalenia wątroby typu C, rodzajem substancji uzależniającej lub dawkowania buprenorfiny stosowanej w ramach terapii substytucyjnej. Profil bezpieczeństwa: W grupie osób pozostających w stanie abstynencji od opioidów, jeden uczestnik bez

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (skuteczność kliniczna oraz profil bezpieczeństwa)
		<p>łączonego buprenorfina/nalokson wystarczającego na 1-2 tygodnie stosowania w warunkach domowych, po czym mieli się zgłosić na wizytę kontrolną.</p> <p>W ośrodku zdrowia uczestnicy otrzymali receptę na zakup produktu łączonego buprenorfina/nalokson, którą mieli zastosować po wystąpieniu objawów odstawienia.</p> <p>Uczestnicy odbywali wizyty kontrolne w 3., 7., 14. i 21. dniu leczenia. Po ustaleniu dawki leku (jej zakres wyniósł 8-24 mg/dobę w zależności od potrzeb uczestnika, dawka zgodna z zaleceniami w ChPL Suboxone® [194]) wizyty kontrolne odbywały się co 1 miesiąc.</p> <p>Wszystkim uczestnikom doradzano również udział w grupach wsparcia.</p>	<p>choroby serca w wywiadzie zmarł nagle z powodu nierozpoznanej wcześniej kardiomiopatii. Analiza krwi i moczu nie wykazała obecności substancji uzależniającej. Raporty personelu w obu ośrodkach zdrowia wskazały brak niepokojących zachowań wśród uczestników badania poddanych leczeniu substytucyjnym.</p>
Wnioski	Wyniki niniejszego badania wykazały, że osoby uzależnione od opioidów mogą być skutecznie leczone w niespecjalistycznych ośrodkach podstawowej opieki zdrowotnej, nawet w ośrodkach o ograniczonych zasobach finansowych. Jak podkreślają Autorzy obserwacje z badania sugerują możliwość leczenia odwykowego za pomocą połączenia buprenorfiny z naloksonem przez znacznie większą liczbę uzależnionych osób poprzez zwiększenie dostępu do takiego leczenia w ośrodkach podstawowej opieki zdrowotnej.		
Produkt łączony buprenorfina/nalokson w I linii leczenia; [111] Tacke et al. 2009			
<p>Badanie naturalistyczne, opisowe, prospektywne, obserwacyjne, bez grupy kontrolnej, jednoośrodkowe, którego celem było oszacowanie skuteczności klinicznej systemu monitorowania terapii za pomocą mikroczipu zainstalowanego w specjalnych opakowaniach na lek i określenie czy metoda ta może stanowić alternatywę dla nadzorowanego przyjmowania opioidów w ramach leczenia substytucyjnego.</p> <p>Badanie przeprowadzono w klinice odwykowej w Finlandii. Podtyp badania: IVB.</p>	<p>Do badania włączono 12 osób (9 kobiet oraz 3 mężczyzn) poddanych terapii substytucyjnej za pomocą produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony buprenorfina/nalokson).</p>	<p>Połączenie buprenorfiny z naloksonem przyjmowano przez 6 dni z wykorzystaniem przyrządu monitorującego stosowanie się do zaleceń terapii (<i>PharmaDDS</i>®), który rejestrował datę i czas wyjęcia tabletki z opakowania. Uczestników badania poinstruowano, żeby przyjmowali jedną dawkę leku dziennie o tej samej porze dnia. Po tygodniu (dzień 7.) uczestnicy badania zgłaszali się na wizyty kontrolne w celu konsultacji wyników i kontynuowali leczenie przez kolejne 3 tygodnie. Uczestnicy odwiedzali ośrodek co tydzień w celu otrzymania zapasu leków i odbycia sesji poradnictwa.</p> <p>Średnia dobową dawkę buprenorfiny w połączeniu z naloksonem: 19,58 mg ± 7,35 mg (zakres: 5-30 mg; średnia dawka zgodna z zaleceniami w ChPL Suboxone® [194], ale dawka maksymalna była wyższa).</p>	<p>Skuteczność kliniczna:</p> <p>Wszyscy uczestnicy badania byli uzależnieni od buprenorfiny, z okazjonalnym przyjmowaniem heroiny. Ośmiu uczestników wykazywało wysoki stopień stosowania się do zaleceń związanych z leczeniem, u 2 kolejnych raportowano nieznaczne i nieregularne odchylenia od zaleceń, natomiast u 2 osób wykazano brak stosowania się do zaleceń lekarskich i instrukcji przyjmowania leku. Zarejestrowane wyniki wszystkich uczestników wykazały małą rozbieżność w odniesieniu do czasu, w jakim przyjmowano lek (średni czas między poszczególnymi dawkami wyniósł 23,6 ± 1,2 godziny). Niestosowanie się do zaleceń leczenia obserwowano wyłącznie u uczestników badania ze współistniejącymi schorzeniami psychicznymi, analiza wykazała istotną statystycznie korelację między liczbą diagnoz współistniejących schorzeń psychiatrycznych i okresem czasu między przyjęciem kolejnych dawek (p=0,017). Nie stwierdzono istotnych statystycznie korelacji między zmiennymi typu czas, a dawką produktu łączonego buprenorfina/nalokson oraz czasem trwania terapii substytucyjnej. Nasilenie objawów odstawienia średnio oszacowano od 1,0 (brak objawów) do 2,4 (słabe=2; umiarkowane=3). Jedna czwarta uczestników raportowała, że zastosowanie systemu monitorującego pomaga im w utrzymaniu reżimu leczenia i zapobiega nadużywaniu leku. Całkowita redukcja kosztów monitorowania leczenia substytucyjnego przez okres 4 tygodni wyniosła 39%, co wynikało głównie z mniejszej częstotliwości wizyt w ośrodku klinicznym.</p> <p>Profil bezpieczeństwa:</p> <p>Nie analizowano.</p>
Wnioski	Leczenie substytucyjne z wykorzystaniem przyrządu (specjalne opakowanie leku z mikroczipem) monitorującego dawkowanie produktu łączonego buprenorfina/nalokson i cotygodniowymi konsultacjami było akceptowane przez uczestników badania i w ich subiektywnym odczuciu wpłynęło na polepszenie tzw. <i>compliance</i> tj. stosowania się do zaleceń i reżimu terapii substytucyjnej.		
Produkt łączony buprenorfina/nalokson w I linii leczenia; [115] D'Amore et al. 2012			
Prospektywne badanie opisowe, obserwacyjne, przeprowadzone w 11 ośrodkach klinicznych leczenia	Populacja uczestników uzależnionych od heroiny, których przepisana dawka produktu	Połączenie buprenorfiny z naloksonem w dawce indywidualnie dostosowanej do potrzeb każdego uczestnika. Mediana dobowej	Badanie z wykorzystaniem oryginalnego kwestionariusza ODAS przypominało 10-15 minutowy wywiad. Kwestionariusz został stworzony na potrzeby terapii substytucyjnej z zastosowaniem metadonu. Oryginalny kwestionariusz ODAS składał się z 10 pytań z

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (skuteczność kliniczna oraz profil bezpieczeństwa)
uzależnień na terenie Włoch, którego celem była ocena użyteczności nowego kwestionariusza BUDAVA (ang. <i>BUPrenorphine-naloxone Dosage Adequacy eVAuation</i>) określającego czy przepisana pacjentowi dawka produktu łączonego buprenorfina/naloksona jest adekwatna do jego potrzeb. Podtyp badania: IVB.	łączonego buprenorfina/nalokson została poddana ocenie przy użyciu Skali Adekwatnego Dawkowania Opioidów (ang. <i>Opiate Dosage Adequacy Scale</i> , ODAS) opracowanej w celu oszacowania właściwej wysokości dawki metadonu przepisywanej pacjentom. Liczba pacjentów włączonych do badania: N=196 Liczba przeanalizowanych kwestionariuszy: N=244.	dawki podtrzymującej produktu łączonego buprenorfina/nalokson stosowanej w trakcie badania wyniosła: 8 mg/ 2 mg (dawka zgodna z zaleceniami w ChPL Suboxone® [194]). Czas trwania obserwacji wynosił 1 tydzień.	zakresu 6 obszarów związanych z farmakoterapią uzależnienia od heroiny takich jak: przyjmowanie heroiny, blok narkotykowy lub krzyżowa tolerancja, obiektywne i subiektywne objawy zespołu odstawienia, głód heroinowy, przedawkowanie leków). Do kwestionariusza włączano także 5 dodatkowych składowych: dopasowanie dawki leku w ocenie pacjenta, chęć samodzielnego zmodyfikowania dawki leku, wystąpienie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem metadonu w okresie ostatnich 7 dni, dodatkowo stosowane leki w trakcie ostatnich 7 dni, ogólna ocena funkcjonowania pacjenta z zastosowaniem kryteriów DSM-IV oraz Ogólnej Oceny Funkcjonowania (ang. <i>Global Assessment of Functioning</i> , GAF). Poszczególne składowe oceniano przy użyciu skali wizualno-analogowej w zakresie od 1 (brak zmian/ objawów) do 5 (duże zmiany/ ciężkie objawy) punktów. Wyższa liczba uzyskanych punktów wskazywała na lepsze dopasowanie dawki leku. Wykorzystany w badaniu zmodyfikowany kwestionariusz BUDAVA zawierał 10 podstawowych pytań z kwestionariusza ODAS, uzupełnionych o 2 pytania dotyczące przyjmowania kokainy (jej stosowania i nasilenia głodu kokainowego), gdyż jest ona bardzo często stosowana u osób poddanych długotrwałej terapii substytucyjnej oraz 1 pytanie dotyczące subiektywnej oceny pacjenta dotyczącej stopnia dostosowania dawki leku do jego potrzeb. Skuteczność kliniczna: Badanie zostało przeprowadzone na 196 uczestnikach, z których u 135 stwierdziło, iż dawka produktu łączonego buprenorfina/nalokson jest poprawnie dopasowana do ich indywidualnych potrzeb. U 61 osób stwierdzono, iż dawka produktu łączonego buprenorfina/nalokson nie była zgodna z ich potrzebami. Subiektywne oraz obiektywne objawy zespołu odstawienia odnotowano u 19 z 61 uczestników (31,1%*), głód narkotykowy u 16 uczestników (26,2%*), subiektywne objawy zespołu odstawienia u 13 osób (21,3%*) i obiektywne objawy zespołu odstawienia u 7 uczestników (11,5%*), przedawkowanie stwierdzono u 6 osób (9,8%*). Na podstawie zebranych danych u 48 uczestników badania zmodyfikowano dawkę produktu łączonego buprenorfina/nalokson (u 42 osób dawka została zwiększona, a zmniejszona u 6 osób z objawami przedawkowania). W przypadku 13 uczestników z subiektywnymi objawami odstawienia nie zdecydowano o zmianie dawki leku. Pozostałych 48 uczestników badania ponownie przeszło ocenę dostosowania dawki po upływie 1 tygodnia i tak u 24 uczestników (50%) stwierdzono poprawną wielkość dawki leku. Profil bezpieczeństwa: nie analizowano.
Wnioski	Przeprowadzona ocena dostosowania dawki produktu łączonego buprenorfina/nalokson za pomocą zmodyfikowanego kwestionariusza BUDAVA wykazała, iż 48 (31,1%*) uczestników miało źle dobraną do swoich potrzeb dawkę leku, a po jej modyfikacji jedynie 24 uczestników nadal wykazywało objawy nieadekwatnego dawkowania. Wynik ten ta może być tłumaczony zbyt krótkim okresem pomiędzy zmianą dawkowania produktu łączonego buprenorfina/nalokson, a kolejną oceną (1 tydzień). Autorzy badania wnioskują, iż niezbędne jest przeprowadzenie identycznej oceny po upływie 2 tygodni od wprowadzenia modyfikacji dawki leku, co znacząco może wpłynąć na uzyskane wyniki. Ponadto, w badaniu wykazano użyteczność nowego kwestionariusza BUDAVA przeznaczonego do oceny dostosowania dawki podtrzymującej produktu łączonego buprenorfina/nalokson u osób uzależnionych od heroiny i poddanych terapii substytucyjnej.		
Produkt łączony buprenorfina/nalokson w I linii leczenia w populacji nosicieli wirusa HIV; [116] Springer et al. 2010			
Badanie opisowe, bez grupy kontrolnej, prospektywne, przeprowadzone w 2 ośrodkach, obserwacyjne, którego celem było oszacowanie stopnia akceptacji i efektywności klinicznej leczenia	W badaniu uwzględniono 69 osób, które wyodrębniono spośród uczestników randomizowanego badania klinicznego dotyczącego stosowania terapii przeciwretrowirusowej, które prowadzono wśród więźniów	Terapię połączeniem buprenorfiny z naloksonem rozpoczynano w okresie do 30 dni po wyjściu z zakładu karnego. W zależności od oczekiwanej tolerancji na opioidy, początkowa dawka preparatu łączonego wynosiła 2 mg/0,5 mg i była zwiększana co 2 mg/0,5 mg w zależności od nasilenia głodu narkotykowego.	Skuteczność kliniczna: Spośród 23 uczestników badania, którzy rozpoczęli terapię substytucyjną za pomocą połączenia buprenorfiny z naloksonem, 21 (91%) ukończyło fazę indukcji leczenia. Dwóch uczestników opuściło badanie po otrzymaniu pojedynczej dawki leku i zostali utraceni z okresu obserwacji. Po zakończeniu fazy indukcyjnej leczenia, średnia dobowo dawka buprenorfiny w preparacie łączonym wynosiła 9,5 mg (zakres: 2-16 mg). Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w zakresie średniej dobowej dawki leku pomiędzy grupą

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (skuteczność kliniczna oraz profil bezpieczeństwa)
<p>substytucyjnego u uczestników zakażonych wirusem HIV, rozpoczynających terapię połączeniem buprenorfiny z naloksonem po wyjściu z zakładu karnego.</p> <p>Podtyp badania: IVB.</p>	<p>będących nosicielami wirusa HIV, a którzy mieli zakończyć odbywanie kary więzienia w czasie najbliższych 90 dni. Osoby uzależnione od opioidów zostały skierowane do leczenia substytucyjnego za pomocą metadonu lub połączenia buprenorfiny z naloksonem.</p> <p>Jednocześnie uczestnicy ci zostali losowo przydzieleni do 2 grup w zakresie stosowanego leczenia przeciwretrowirusowego w ramach głównego badania klinicznego: terapii DAART (ang. <i>directly administered antiretroviral therapy</i>; leki przyjmowane pod nadzorem personelu ośrodka) lub terapii SAT (ang. <i>self-administered therapy</i>; leki przyjmowane bez nadzoru).</p>	<p>Dodatkowo, uczestnicy brali udział w cotygodniowych 45-60-minutowych standardowych sesjach poradnictwa z zakresu leczenia uzależnienia.</p> <p>Średnia dobową dawką buprenorfiny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem: 9,5 mg (zakres: 2-16 mg) w fazie stabilizacji (dawka zgodna z zaleceniami w ChPL Suboxone® [194]).</p>	<p>osób leczonych jednocześnie schematem opartym na atazanawirze, a grupą uczestników nieleczonych tą metodą (odpowiednio: 9,20 mg vs 8,46 mg; p=0,82), niemniej jednak obserwowano trend w odniesieniu do wyższej dawki buprenorfiny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem w grupie osób stosujących leczenie przeciwretrowirusowe oparte na efawirenzie w porównaniu do grupy niestosującej tego leku (odpowiednio: 10,33 mg vs 5,33 mg; p=0,10). W odniesieniu do wartości wyjściowych, stopień nasilenia głodu narkotykowego uległ zmniejszeniu z 6 do 1,8 punktu po zakończeniu indukcyjnej fazy leczenia substytucyjnego (średnio 3 dni) i utrzymywał się na poziomie 2,2 punktu do 12. tygodnia leczenia. Średni poziom zadowolenia z zastosowanego leczenia substytucyjnego pozostawał wysoki przez cały okres 12-tygodniowego leczenia u 17 uczestników, którzy kontynuowali terapię, wyniósł 9,5 punktu. Odsetek uczestników kontynuujących leczenie (ang. <i>retention rate</i>) był ogólnie wysoki i wyniósł 74% w 12. tygodniu leczenia w przypadku wszystkich 23 osób włączonych do badania oraz 81% w przypadku 21 uczestników, którzy zakończyli indukcyjną fazę leczenia. Z omawianej grupy 21 uczestników, 1 osoba wycofała się następnie z dalszego leczenia preparatem łączonym buprenorfina/nalokson, ponieważ wymagała zaordynowania leku narkotycznego w celu złagodzenia objawów zespołu bólowego, 2 uczestników ponownie trafiło do zakładu karnego po nielegalnym zastosowaniu kokainy, a 1 osoba wycofała się z leczenia z powodu nudności związanych ze stosowaniem połączenia buprenorfiny z naloksonem. W czasie leczenia odsetek pozytywnych wyników analiz toksykologicznych moczu na obecność opioidów uległy redukcji z 29% w fazie wstępnej badania do 17% w 12. tygodniu terapii w grupie 17 uczestników, którzy zakończyli cały okres leczenia, a także do 20% w grupie 21 osób, które zakończyły 3-dniowe leczenie indukcyjne. Odsetek pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność kokainy uległ redukcji z 43% w fazie wstępnej badania do 29% w 12. tygodniu leczenia. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w zakresie odsetka uczestników kontynuujących leczenie substytucyjne pomiędzy podgrupami otrzymującymi terapię przeciwretrowirusową pod nadzorem (w schemacie DAART) i bez nadzoru (w schemacie SAT), odpowiednio: 72,2% vs 92,9%; p=0,17. Odsetek uczestników badania, u których stężenie RNA wirusa HIV-1 pozostawało niewykrywalne w 12. tygodniu leczenia, nie różnił się istotnie statystycznie od odsetka uczestników w fazie wstępnej badania (odpowiednio: 61% vs 63%, p=0,91), podobne wyniki uzyskano w odniesieniu do liczby limfocytów CD4 (odpowiednio: 367 vs 344, p=0,89). Istotnej statystycznie różnicy nie stwierdzono również w grupie uczestników badania, u których stężenie RNA wirusa HIV-1 było wykrywalne między 12. tygodniem leczenia i fazą wstępną badania (odpowiednio (log₁₀ kopii/mL): 4,12 vs 4,11, p>0,05).</p> <p>Średnia liczba dni, które upłynęły między wypuszczeniem na wolność i otrzymaniem pierwszej dawki buprenorfiny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem wyniosła 8,5 (zakres: 0-30 dni).</p> <p>Profil bezpieczeństwa:</p> <p>Działania niepożądane, jakie raportowano w czasie 12-tygodniowego okresu leczenia substytucyjnego za pomocą połączenia buprenorfiny z naloksonem były łagodne w nasileniu i obejmowały: zaparcia, bóle głowy, nudności oraz senność, które łatwo było złagodzić odpowiednimi lekami. Jeden z uczestników, który wycofał się z leczenia ze względu na występowanie nudności, nie zgodził się na podanie leków przeciwwymiotnych. Żaden z uczestników badania nie doświadczył objawów zespołu odstawienia, ani nie przedawkował stosowanego połączenia buprenorfiny z naloksonem w czasie 12 tygodni leczenia. Obserwowane działania niepożądane nie były związane z jednoczesnym przyjmowaniem atazanawiru lub efawirenzu.</p>

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (skuteczność kliniczna oraz profil bezpieczeństwa)
Wnioski	Wyniki niniejszego badania wykazały, że indukcyjne, a następnie podtrzymujące leczenie substytucyjne za pomocą buprenorfiny w połączeniu z naloksonem jest akceptowane, dobrze tolerowane oraz skuteczne klinicznie w zakresie leczenia osób uzależnionych od opioidów, będących nosicielami wirusa HIV i stosującymi terapię przeciwretrowirusową, jednocześnie opuszczających zakład karny. Autorzy badania wnioskują, że odpowiednio wcześniej rozpoczęte i skuteczne leczenie odwykowe w analizowanej grupie uczestników może przyczynić się do zwiększenia skuteczności leczenia przeciwretrowirusowego i potencjalnie zmniejszyć zachorowalność i śmiertelność w tej populacji.		
Produkt łączony buprenorfina/nalokson w I linii leczenia w populacji nosicieli wirusa HIV; [117]-[129] badanie o akronimie BHIVES (<i>Buprenorphine-HIV Evaluation and Support Collaborative</i>)			
			Skuteczność kliniczna: W publikacji [119] przedstawiono wyniki prospektywnego badania klinicznego, w którym oceniano efekty terapii substytucyjnej za pomocą połączenia buprenorfiny z naloksonem u 303 uczestników uzależnionych od opioidów i będących nosicielami wirusa HIV. Badania kontrolne wykonywano co 3 miesiące (co kwartał) przez okres 1 roku leczenia odwykowego. Spośród 303 uczestników włączonych do badania w okresie od lipca 2005 roku do grudnia 2007 roku, odsetek osób kontynuujących leczenie (ang. <i>retention rate</i>) wynosił odpowiednio: 74% (225/303), 67% (204/303), 59% (179/303) oraz 49% (149/303) w czasie 1., 2., 3. i 4 kwartału. W okresie 1 roku 23 uczestników (8%) leczonych połączeniem buprenorfiny z naloksonem przeszło na inne leczenie (np. w ośrodku zamkniętym, detoksyfikację). Istotny statystycznie związek ($p < 0,05$) z kontynuacją leczenia w 4. kwartale stwierdzono w przypadku następujących czynników prognostycznych: płci (kobiety), rasy (czarnej) i wpływu czasu od diagnozy zakażenia wirusem HIV (dłuższy czas). Po upływie pierwszych 30 dni leczenia, odsetek uczestników nielegalnie przyjmujących opioidy uległ zmniejszeniu z 84% do 42% wśród osób kontynuujących leczenie przez okres 1 roku, w przypadku stymulantów redukcja wyniosła z 58% do 41%, a środków uspokajających z 18% do 12%. W każdym kwartale leczenia prawdopodobieństwo nielegalnego przyjęcia opioidów w ciągu ostatnich 30 dni przez uczestnika badania ulegało zmniejszeniu o 33% (OR=0,67; 95% CI: 0,61; 0,72), stymulantów o 17% (OR=0,83; 95% CI: 0,76; 0,90), środków uspokajających o 13% (OR=0,87; 95% CI: 0,77; 0,98). W każdym kwartale leczenia prawdopodobieństwo nielegalnego przyjęcia opioidu przez uczestnika ulegało zmniejszeniu o 52% (OR=0,66; 95%CI: 0,61; 0,72). W publikacji zaznaczono, że dawkowanie preparatu zawierającego połączenie buprenorfiny z naloksonem, a także ustalona częstość wizyt kontrolnych były zgodne z wytycznymi Departamentu Zdrowia w Stanach Zjednoczonych, niemniej jednak częstość wykonywania toksykologicznych analiz moczu była mniejsza niż zalecana. Średnia dobowo dawka buprenorfiny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem wzrosła w przybliżeniu o 0,5 mg w okresie od 1. do 4. kwartału leczenia, natomiast średnia liczba wizyt w ośrodku w związku z leczeniem substytucyjnym spadła z 7,1 do 5,3 w tym okresie. Średnia liczba testów toksykologicznych moczu na obecność substancji uzależniających spadła z 3,8 do 1,5 w okresie od 1. do 4. kwartału leczenia. W publikacji [121] oceniano wpływ stosowania kokainy na skuteczność kliniczną leczenia substytucyjnego za pomocą połączenia buprenorfiny z naloksonem, a także na stosowanie się do zaleceń terapii przeciwretrowirusowej. Wykazano, że przyjmowanie kokainy, zarówno przed włączeniem do programu odwykowego, jak i w trakcie leczenia, nie wpływa istotnie statystycznie ($p > 0,05$) na: kontynuację leczenia substytucyjnego, stosowanie się do zaleceń lekarskich w trakcie leczenia przeciwretrowirusowego, zmiany liczby limfocytów CD4, jak i na zachowania związane z ryzykiem przekazania zakażenia wirusem HIV. Niemniej jednak wykazano, że wcześniejsze, jak i aktualne stosowanie kokainy wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem nielegalnego przyjmowania kokainy i opioidów (odpowiednio: 14,8-krotnym i 1,4-krotnym) w trakcie leczenia odwykowego oraz większym stężeniem RNA wirusa HIV w organizmie uczestników badania przez okres leczenia. W publikacji [118] przedstawiono charakterystykę populacji 386 uczestników
Badanie opisowe, bez grupy kontrolnej, prospektywne, obserwacyjne, przeprowadzone w ramach wieloośrodkowego i zintegrowanego programu terapeutycznego dotyczącego substytucyjnego leczenia odwykowego w oparciu o stosowanie połączenia buprenorfiny z naloksonem, jednoczesnego leczenia przeciwretrowirusowego i zapewnienia podstawowej opieki zdrowotnej osobom uzależnionym od opioidów, będących nosicielami wirusa HIV. Program opracowano i początkowo wdrażano w 10 ośrodkach klinicznych w Stanach Zjednoczonych, w publikacjach przedstawiono dane pochodzące z 9 ośrodków. Założenia programu, metody jego realizacji i efekty leczenia w ośrodkach opieki zdrowotnej oraz na szczeblu administracyjnym [117]. Podtyp badania: IVB.	Charakterystykę populacji osób uwzględnionych w ramach narodowego programu oceniającego efektywność kliniczną zintegrowanego leczenia substytucyjnego i przeciwretrowirusowego przedstawiono w publikacji [89]. Spośród 386 uczestników zakwalifikowanych do programu (z 9 ośrodków, w sumie zarejestrowano 427 uczestników w 10 ośrodkach); 303 (78,5%) poddanych było terapii połączeniem buprenorfiny z naloksonem, 41 (10,6%) otrzymywało metadon, a 42 (10,9%) otrzymywało inną formę leczenia substytucyjnego.	Stosowanie połączenia buprenorfiny z naloksonem w ramach terapii substytucyjnej u osób będących nosicielami wirusa HIV, uzależnionych od opioidów. Średnia dawka buprenorfiny w produkcie łączonym buprenorfina/nalokson wyniosła odpowiednio [średnia \pm SD (mediana, zakres)]: 1. kwartał [mg/dobę]: 16,9 \pm 6,6 (16, 2-40), 2. kwartał [mg/dobę]: 17,1 \pm 7,3 (16, 2-44), 3. kwartał [mg/dobę]: 17,5 \pm 6,8 (16, 2-40), 4. kwartał [mg/dobę]: 18,2 \pm 7,1 (16, 2-44), (średnia dawka zgodna z zaleceniami w ChPL Suboxone® [194], ale maksymalna dawka była wyższa). Leczenie trwało 1 rok.	

Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (skuteczność kliniczna oraz profil bezpieczeństwa)
			<p>uwzględnionych w programie oraz przedstawiono analizę ryzykowanych zachowań uczestników poddanych terapii połączeniem buprenorfiny z naloksonem, w ramach której oszacowano ryzyko transmisji wirusa HIV poprzez kontakty seksualne bez zabezpieczenia oraz korzystanie ze wspólnych igieł do dożylnego podawania narkotyków w czasie ostatnich 90 dni. Wyniki analizy wskazują, że 24% uczestników nie stosowało prezerwatywy, czynnikami sprzyjającymi takiemu zachowaniu były: stały partner, płeć (kobiety), spożycie alkoholu, 8,9% uczestników stosowało wspólnie używane igły, czynnikami sprzyjającymi takiemu zachowaniu były: stosowanie amfetaminy, marihuany, bezdomność, zaburzenia lękowe.</p> <p>W publikacji [120] oceniano efekty terapii przeciwretrowirusowej w analizowanej populacji mierzone supresją stężenia RNA wirusa HIV-1 oraz zmianą liczby limfocytów CD4 w trakcie terapii u 295 uczestników. Rozpoczęcie terapii substytucyjnej połączeniem buprenorfiny z naloksonem istotnie statystycznie ($p < 0,05$) zwiększało prawdopodobieństwo rozpoczęcia lub kontynuowania leczenia przeciwretrowirusowego i poprawiało wyniki dotycząc liczebności limfocytów CD4 w porównaniu do oceny wstępnej. Czas trwania terapii substytucyjnej za pomocą produktu łączonego buprenorfina/nalokson nie wpływał istotnie statystycznie ($p > 0,05$) na wspomniane wyniki, ale kontynuacja leczenia w 3. i 4. kwartale istotnie statystycznie ($p < 0,05$) zwiększała prawdopodobieństwo rozpoczęcia terapii przeciwretrowirusowej oraz supresję zakażenia wirusowego w porównaniu do osób nieleczonych produktem łączonym buprenorfina/nalokson ($N=55$).</p> <p>W publikacji [122] opisano wyniki analizy oceniającej stopień zadowolenia uczestników programu z zastosowanego leczenia i jego wpływu na jakość życia, a także ogólnych odczuć i problemów związanych z zastosowaną terapią. Uczestnicy badania ($N=33$) byli zadowoleni z efektów leczenia połączeniem buprenorfiny z naloksonem, w tym redukcji głodu narkotykowego i kontroli stosowania opioidów, zmniejszenia lęku w zakresie wystąpienia objawów odstawienia i/lub utraty dawki leku oraz zgłosili poprawę jakości życia. Informowali również, że lepiej stosują się zaleceń leczenia w przypadku obu terapii: substytucyjnej i przeciwretrowirusowej. Poradnictwo psychospołeczne uznali również za ważny element terapii substytucyjnej połączeniem buprenorfiny z naloksonem.</p> <p>W publikacji [124] oceniano efektywność kliniczną leczenia substytucyjnego za pomocą połączenia buprenorfiny z naloksonem oraz leczenia przeciwretrowirusowego w ramach ośrodków podstawowej opieki zdrowotnej. Wyniki analizy wykazały skuteczność kliniczną takiego leczenia oraz zadowolenie ze strony lekarzy uczestniczących w programie.</p> <p>Publikacja [125] zawiera rekomendacje Autorów badania dotyczące leczenia osób uzależnionych od opioidów, będących nosicielami wirusa HIV, w zakresie m.in. finansowania leczenia i odpowiedniego wyszkolenia personelu medycznego.</p> <p>W publikacji [126] oceniono jakość opieki medycznej, do jakiej mieli dostęp uczestnicy badania. Wyniki wskazują, że średni wskaźnik jakości opieki medycznej, której podlegali uczestnicy badania leczeni połączeniem buprenorfiny z naloksonem ($N=268$, 72%) wzrósł istotnie statystycznie ($p < 0,001$) z 45,6% do 51,6%, ale w przypadku uczestników badania otrzymujących inne leczenie ($N=74$; 28%) nie stwierdzono istotnych statystycznie zmian ($p=0,788$) z 48,6% do 47,8%. Poprawa dotyczyła składowych opieki takich jak: zapobieganie i monitorowanie leczenia.</p> <p>Publikacja [127] oceny dotyczy aspektów współpracy w ramach programu, a publikacja [128] przybliży cel niniejszego badania.</p> <p>Publikacja [129] to projekt badania zamieszczony w na stronie internetowej rejestru badań klinicznych.</p> <p>Profil bezpieczeństwa:</p> <p>W publikacji [123] opisano wyniki analizy zmian aktywności aminotransferaz wątrobowych</p>

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (skuteczność kliniczna oraz profil bezpieczeństwa)
			<p>w trakcie leczenia substytucyjnego i stosowania leku przeciwwirusowego (atazanawir). Wyniki analizy wskazują, że mediany stężenia aminotransferazy alaninowej (ALT) i asparaginianowej (AST) nie zmieniły się w okresie przed leczenia i po leczeniu (odpowiednio [zakres międzykwartylowy]: ALT 37,0 [26 - 53] vs 37,0 [26 - 59], AST 33,0 [19 - 50] vs 33,0 [18 - 50]) u 141 uczestników badania oraz w czasie leczenia połączeniem buprenorfiny z naloksonem (odpowiednio [zakres międzykwartylowy]: ALT 29,0 [19 - 50] vs 31,0 [18 - 50], AST 36,0 [25 - 57] vs 35,0 [25 - 61]) u 207 uczestników badania ocenionych po 6 miesiącach terapii. Podobne, nieistotne statystycznie zmiany w stężeniu aminotransferaz wątrobowych stwierdzono u osób zakażonych wirusem HIV i wirusem zapalenia wątroby typu C, z wyjątkiem porównania stężenia aminotransferazy asparaginianowej w okresie leczenia produktem łączonym buprenorfina/nalokson (p=0,048). Równoczesne stosowanie atazanawiru nie wpływało istotnie statystycznie (p>0,05) na interakcje międzylekowe z produktem łączonym buprenorfina/nalokson oraz na wysokość dawki buprenorfiny w tym połączeniu. W publikacji [124] oceniano efektywność kliniczną leczenia substytucyjnego za pomocą połączenia buprenorfiny z naloksonem oraz leczenia przeciwwirusowego w ramach ośrodków podstawowej opieki zdrowotnej. Wyniki analizy wykazały bezpieczeństwo takiego leczenia.</p>
Wnioski	<p>Na podstawie wyników badania można wnioskować, że zastosowanie połączenia buprenorfiny z naloksonem u osób uzależnionych od opioidów i będących nosicielami wirusa HIV, poddawanych jednocześnie terapii przeciwwirusowej, wpływa na zmniejszenie częstości przyjmowania opioidów. Wykazano także, że przyjmowanie kokainy przed włączeniem do badania, jak i w trakcie leczenia, wpływa negatywnie na skuteczność terapii substytucyjnej poprzez zwiększenie ryzyka jednoczesnego zastosowania opioidów. Terapia połączeniem buprenorfiny z naloksonem nie wywołuje istotnej hepatotoksyczności, nie stwierdzono także interakcji farmakodynamicznej składników leku z atazanawirem. Zdecydowana większość uczestników badania była zadowolona z zastosowanego leczenia i jego efektów, takich jak: zahamowanie głodu narkotykowego oraz lepsza kontrola przyjmowania opioidów, zmniejszenie uczucia lęku związanego z odstawieniem leku lub/i pominięciem dawki, a także ogólną poprawą jakości życia i wzrostem zaangażowania w leczenie, zarówno odwykowe, jak i przeciwwirusowe. Stosowanie połączenia buprenorfiny z naloksonem poprawia również wyniki leczenia przeciwwirusowego, zachęcając do rozpoczęcia terapii oraz stosowania się do zaleceń leczenia. Wyniki badania potwierdzają również, że leczenie tej grupy osób jest efektywne klinicznie również w ośrodkach podstawowej opieki zdrowotnej.</p>		
Produkt łączony buprenorfina/nalokson w I/II linii leczenia; [130] Apelt et al. 2013; [131] NCT00723749			
<p>Badanie post-marketingowe, prospektywne, obserwacyjne, bez grupy kontrolnej, opisowe, wieloośrodkowe. Przeprowadzono je z udziałem 69 ośrodków na terenie Niemiec. Celem badania była ocena efektywności klinicznej terapii substytucyjnej z zastosowaniem produktu łączonego buprenorfina/nalokson w leczeniu uzależnienia od opioidów w ramach ośrodków podstawowej opieki zdrowotnej. Podtyp badania: IVB.</p>	<p>Osoby uzależnione od opioidów, poddane terapii substytucyjnej. Do badania zarejestrowano 384 uczestników, wśród nich 244 było wcześniej leczonych (buprenorfina n=162, metadon n=75), a 49 nie było wcześniej leczonych. Analiza objęła 337 uczestników, ponieważ w przypadku pozostałych 47 brakowało pełnej dokumentacji medycznej.</p>	<p>Buprenorfina w produkcie łączonym buprenorfina/nalokson w średniej dobowej dawce 9,2 mg ± 5,1 mg 1. dnia, 9,6 mg 2.-3. dnia, 7,7 mg w kolejnych dniach, populacja uczestników wcześniej leczonych: buprenorfina w średniej dobowej dawce 7,7 mg ± 4,3 mg (zakres: 1 - 24 mg; średnia dawka zgodna z zaleceniami w ChPL Suboxone® [194]), metadon w średniej dobowej dawce 41,8 mg ± 37,2 mg (zakres: 2 - 160 mg), lewo-metadon w średniej dobowej dawce 26,5 mg ± 17,1 mg (zakres: 4 - 60 mg). Czas trwania leczenia wyniósł 12 miesięcy, a obserwacji – 13 miesięcy</p>	<p>Skuteczność kliniczna: Liczba uczestników badania kontynuujących leczenie po 12 miesiącach obserwacji wyniosła 181 osób, 14 uczestników zakończyło leczenie za zgodą lekarzy. Estymator Kaplan-Meier'a wyniósł 57,1% w zakresie retencji uczestników badania w okresie 12 miesięcy. Nie stwierdzono istotnych statystycznie (p>0,05) różnic między grupą uczestników wcześniej leczonych (n=244) w porównaniu do wcześniej nieleczonych (n=49), estymator Kaplan-Meier'a w zakresie retencji uczestników badania w okresie 12 miesięcy wyniósł odpowiednio 57,5% vs 55,7%. Nie stwierdzono również istotnych statystycznie (p>0,05) różnic między grupą uczestników wcześniej leczonych buprenorfina (n=162) w porównaniu do grupy uczestników wcześniej leczonych metadonem (n=75), estymator Kaplan-Meier'a w zakresie retencji uczestników badania w okresie 12 miesięcy wyniósł odpowiednio 58,1% vs 62,0%. W sumie 142 (42,1%*) uczestników przerwało leczenie przed upływem 1 roku obserwacji z powodu: utraty z obserwacji (16,7%), równoczesnego stosowania substancji uzależniających/ powrotu do uzależnienia (12,2%), wystąpienia działań niepożądanych (12,2%), nieprzestrzegania zaleceń dotyczących leczenia (10,9%). Istotnie statystycznie (p=0,033) większy odsetek uczestników wcześniej nieleczonych (16,7%) pozostawał w abstinencji od substancji uzależniających w porównaniu do wcześniej leczonych (4,6%). Główne przyczyny zmiany dotychczasowego leczenia na terapię produktem łączonym buprenorfina/nalokson były: długoterminowe leczenie podtrzymujące (28,8%), brak skuteczności wcześniejszego leczenia (21,4%), planowana detoksyfikacja (17,8%),</p>

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (skuteczność kliniczna oraz profil bezpieczeństwa)
			<p>obecność naloksonu zapobiegającego niezgodnego z zaleceniami zastosowania buprenorfiny zawartej w produkcie łączonym buprenorfina/nalokson (17,5), chęć stosowanie leku w warunkach domowych (11,9%).</p> <p>Uczestnicy badania, którzy nie ukończyli udziału w badaniu (n=142) otrzymywali buprenorfinę zawartą w produkcie łączonym buprenorfina/nalokson w średniej dobowej dawce wynoszącej 7,9 mg, podczas gdy uczestnicy, którzy ukończyli udział w badaniu (N=181) oraz ogółem wszyscy uczestnicy badania otrzymywali dawkę 7,7 mg/dobę (brak istotnych statystycznie różnic $p>0,05$).</p> <p>Uczestnicy wcześniej leczeni buprenorfiną (n=159) otrzymywali buprenorfinę zawartą w produkcie łączonym buprenorfina/nalokson w średniej dobowej dawce wynoszącej 7,4 mg, podczas gdy uczestnicy wcześniej leczeni metadonem (n=73) w dawce 8,7 mg/dobę (brak informacji o istotności statystycznej różnicy).</p> <p>Uczestnicy badania wcześniej leczeni (n=239) oraz nieleczeni (n=45) nie różnili się istotnie statystycznie ($p>0,05$) średnią dobową dawką buprenorfiny w produkcie łączonym buprenorfina/nalokson (odpowiednio: 7,8 mg vs 7,3 mg).</p> <p>W trakcie leczenia istotnej statystycznie ($p<0,05$) poprawie uległa jakość życia uczestników badania ogółem oraz uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu, w porównaniu do wartości wstępnych. Istotnych statystycznie ($p>0,05$) zmian nie stwierdzono w grupie uczestników, którzy nie ukończyli udziału w badaniu, względem wartości wstępnych ($p>0,05$).</p> <p>Istotnej statystycznie ($p<0,05$) poprawie uległ również stan psychiczny uczestników badania (ogółem) w porównaniu do wartości wstępnych.</p> <p>W trakcie leczenia istotnej statystycznie ($p<0,05$) poprawie uległa ogólna ocena stanu zdrowia uczestników badania w porównaniu do wartości wstępnych, z wyjątkiem grupy uczestników, którzy nie ukończyli udziału w badaniu.</p> <p>Istotnej statystycznie ($p<0,05$) redukcji uległy obiektywne objawy odstawienia u uczestników badania w porównaniu do wartości wstępnych oraz subiektywne objawy odstawienia u uczestników badania w porównaniu do wartości wstępnych, z wyjątkiem grupy uczestników, którzy nie ukończyli udziału w badaniu ($p>0,05$).</p> <p>Istotnie statystycznie ($p=0,002$) większy odsetek uczestników wcześniej nieleczonych (8,2%) pozostał w abstynencji w porównaniu do uczestników wcześniej leczonych (2,1%).</p> <p>W trakcie leczenia istotnej statystycznie ($p<0,05$) redukcji uległo spożycie substancji uzależniających w porównaniu do wartości wstępnych, z wyjątkiem barbituranów ($p>0,05$).</p> <p>W trakcie leczenia istotnej statystycznie ($p<0,05$) redukcji uległ głód narkotykowy w porównaniu do wartości wstępnych.</p> <p>Profil bezpieczeństwa:</p> <p>Odsetek pacjentów, u których odnotowano ciężkie działania niepożądane wyniósł 1,2% (4 uczestników), objęły one: zaburzenia psychiczne (ciężkie działanie niepożądane prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem), stosowanie substancji uzależniających (ciężkie działanie niepożądane związane z zastosowanym leczeniem), padaczkę (ciężkie działanie niepożądane prawdopodobnie niezwiązane z zastosowanym leczeniem), zabieg chirurgiczny (nieznany związek z zastosowanym leczeniem).</p> <p>Odsetek pacjentów, u których raportowano działania niepożądane ogółem: 17,5% (59 uczestników), zgłoszono 141 działań niepożądanych.</p> <p>Działania niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 5% uczestników to: zaburzenia psychiczne (17,7%), działania niepożądane związane ze stosowaniem substancji uzależniających/ nieprzestrzeganiem zaleceń leczenia (16,5%), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (12,8%), zakażenia i zapaszczenia (12,8%), zaburzenia układu nerwowego</p>

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (skuteczność kliniczna oraz profil bezpieczeństwa)
			<p>(9,9%), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (9,2%).</p> <p>W sumie 5 działań niepożądanych oceniono jako związane z zastosowanym leczeniem, 27 działań niepożądanych oceniono jako prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem, 32 działań niepożądanych oceniono jako możliwie związanych z zastosowanym leczeniem, 67 działań niepożądanych oceniono jako prawdopodobnie niezwiązane z zastosowanym leczeniem i w przypadku 10 działań niepożądanych oceniono, że nie można określić ich związku z zastosowanym leczeniem.</p> <p>Istotnie statystycznie ($p=0,018$) więcej uczestników, którzy nie ukończyli udziału w badaniu (23,2%) zgłosiło działania niepożądane w porównaniu do uczestników, którzy ukończyli udział w badaniu (13,3%).</p> <p>Istotnie statystycznie ($p=0,042$) więcej uczestników wcześniej nieleczonych (20,5%) zgłosiło działania niepożądane w porównaniu do uczestników wcześniej leczonych (8,2%).</p> <p>Nie odnotowano żadnego przypadku zgonu. Raportowano 1 przypadek hospitalizacji.</p>
Wnioski	<p>W trakcie leczenia redukcji uległo spożycie substancji uzależniających, a poprawie uległa ocena jakości życia oraz stan psychiczny uczestników badania. Retencja uczestników badania była wysoka. W czasie 12 miesięcy obserwacji odnotowano jedynie nieliczne ciężkie działania niepożądane i tylko jeden przypadek hospitalizacji, co wskazuje na bezpieczeństwo i dobrą tolerancję zastosowanego leczenia produktem łączonym buprenorfina/nalokson. Powyższe wyniki wskazują na efektywność kliniczną produktu łączonego buprenorfina/nalokson stosowanego w terapii substytucyjnej uzależnienia od opioidów w ramach ośrodków podstawowej opieki zdrowotnej.</p>		
Produkt łączony buprenorfina/nalokson w II linii leczenia; [141] badanie NCT00723749			
<p>Badanie opisowe, prospektywne, bez grupy kontrolnej, obserwacyjne, nieopublikowane, którego celem było oszacowanie odsetka uczestników kontynuujących ambulatoryjne leczenie substytucyjne w okresie 12 miesięcy z wyjściowej liczby co najmniej 300 osób uzależnionych od opioidów. W badaniu uwzględniono uczestników poddawanych leczeniu w 70 ośrodkach odwykowych w Niemczech.</p> <p>Podtyp badania: IVB.</p>	<p>Do badania włączono pierwotnie 384 uczestników w wieku ≥ 15 lat kwalifikujących się do terapii substytucyjnej za pomocą produktu leczniczego Suboxone®, zawierającego połączenie buprenorfiny z naloksonem. Uczestnicy otrzymywali wcześniej buprenorfinę (produkt leczniczy Subutex®) lub inny lek w ramach leczenia substytucyjnego przez okres co najmniej 6 miesięcy.</p>	<p>Stosowano tabletki podjęzykowe zawierające połączenie buprenorfiny z naloksonem w proporcji 4:1. Średnia dobową dawką buprenorfiny w przyjmowanym leku wynosiła $9,2 \pm 5,1$ mg w dniu 1. oraz $7,7 \pm 4,4$ mg w dniu ostatniej analizy (średnia dawka zgodna z zaleceniami w ChPL Suboxone® [194], brak danych zakresu wysokości dawek).</p>	<p>Z 384 uczestników włączonych pierwotnie do badania, dane dotyczące 39 z nich zostały wykluczone z analizy z powodu: wycofania zgody lekarza na udział uczestnika w badaniu, rezygnacji uczestnika z dalszego leczenia lub brak dostępu do pełnej dokumentacji po zakończeniu badania.</p> <p>Skuteczność kliniczna:</p> <p>Badanie ukończyło 182/345 uczestników, a 163/345 przerwało leczenie. Odsetek uczestników kontynuujących leczenie po upływie 12 miesięcy terapii substytucyjnej za pomocą połączenia buprenorfiny z naloksonem wynosił 59,9% (zakres: 54,9%-65,1%). Ponadto, w badaniu oceniano częstość przyjmowania leku mierzoną liczbą uczestników otrzymujących recepty na produkt leczniczy Suboxone® tzw. <i>Take Home Prescriptions</i> uprawniające do zakupu leku. Uczestnicy mogli otrzymać 1 taką receptę na 7 dni. W dniu 1. terapii receptę otrzymało 28 osób, a w ostatnim dniu leczenia – 82 osoby. Dodatkowo, uczestnicy oceniali nasilenie odczuwanego głodu narkotykowego w trakcie leczenia substytucyjnego za pomocą skali wizualno-analogowej (0 – brak objawów głodu narkotykowego, 100 – silny głód narkotykowy). Średnia wartość wyjściowa w zakresie nasilenia głodu narkotykowego wynosiła $32,3 \pm 33,1$, natomiast po 12 miesiącach leczenia zmniejszyła się do wartości $7,1 \pm 17,2$ w skali od 0-100.</p> <p>Profil bezpieczeństwa:</p> <p>Odsetek uczestników badania raportujących wystąpienie ciężkich działań niepożądanych w trakcie leczenia wynosił 2,60% (10 z 384 uczestników). Należały do nich: zranienia, zatrucia i powikłania po zabiegach odnotowane w warunkach domowych (1/384; 0,26%), napady padaczkowe (1/384; 0,26%), zespół abstynencyjny od alkoholu (1/384; 0,26%), zaburzenia adaptacyjne (1/384; 0,26%), nadużywanie alkoholu (1/384; 0,26%), ostre zaburzenia psychiatryczne (1/384; 0,26%), uzależnienie od leków (1/384; 0,26%), niestosowanie się do zaleceń lekarskich (1/384; 0,26%), zaplanowany zabieg aborcji (1/94; 1,06%), hospitalizacja (1/384; 0,26%). Na stronie rejestru badań klinicznych podano informację, że nie raportowano żadnych innych działań niepożądanych w trakcie leczenia (innych niż ciężkie działania niepożądane opisane powyżej).</p>
Wnioski	<p>Przedstawione dane pochodzą z badania nieopublikowanego, stąd też ze względu na brak wystarczającej ilości danych nie należy wyciągać wiążących wniosków. Należy jednak zwrócić uwagę, że odsetek uczestników badania kontynuujących leczenie substytucyjne po upływie 12 miesięcy od jego rozpoczęcia był względnie wysoki, a odsetek uczestników</p>		

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (skuteczność kliniczna oraz profil bezpieczeństwa)
raportujących ciężkie działania niepożądane w czasie 12-miesięcznego okresu leczenia był bardzo niski.			
Produkt łączony buprenorfina/nalokson w II linii leczenia; [132] Bell et al. 2004			
<p>Badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej, opisowe, jednoośrodkowe, prospektywne, w którym oceniano tolerancję stosowania preparatu zawierającego połączenie buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®), a także skuteczność kliniczną nienadzorowanego przyjmowania leku przez ustabilizowanych uczestników poddawanych leczeniu substytucyjnemu. Podtyp badania: IVB.</p>	<p>Do badania włączono osoby leczone substytucyjnie w 1 ośrodku w Australii. W chwili rekrutacji do badania 17 osób poddawanych było terapii buprenorfiną, natomiast w czasie całego procesu rekrutacji 138 osób rozpoczęło łącznie 238 epizodów leczenia buprenorfiną. Z tej grupy do zmiany terapii kwalifikowało się jednak tylko 17 uczestników.</p>	<p>Uczestnicy spełniający kryteria włączenia do badania rozpoczęli stosowanie preparatu zawierającego połączenie buprenorfiny z naloksonem. Badania kontrolne przeprowadzono codziennie przez pierwszych 3-7 dni w celu określenia stopnia nasilenia objawów odstawienia i dostosowania dawki leku do potrzeb uczestnika, a następnie otrzymali zapas leku do stosowania w warunkach domowych przez okres 1 tygodnia. Przez następne 3 miesiące uczestnicy byli poddawani cotygodniowym badaniom kontrolnym. Po upływie 3 miesięcy leczenia, przedział czasowy między wizytami kontrolnymi wydłużono do 2 tygodni przez kolejne 3 miesiące. Po zakończeniu 6-miesięcznego okresu badania, uczestnicy stabilni mogli kontynuować przyjmowanie produktu leczniczego Suboxone® otrzymując odpowiedni zapas leku co 2-4 tygodnie. Dawkowanie produktu łączonego buprenorfina/nalokson było modyfikowane w zależności od wyników badań kontrolnych (ocena nasilenia objawów odstawienia) w określonych odstępach czasu [zakres dobowych dawek buprenorfiny w analizowanym produkcie łączonym]:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1. dzień: 2 mg – 32 mg, 8. dzień: 4 mg – 32 mg, 3 miesiące: 4 mg – 30 mg, 6 miesięcy: 4 mg – 30 mg <p>(maksymalna dawka wyższa od zalecanej w ChPL Suboxone® [194]).</p>	<p>Skuteczność kliniczna:</p> <p>Zmiana terapii z buprenorfiny (produkt leczniczy Subutex®) na preparat zawierający połączenie buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) wiązała się z wystąpieniem łagodnych objawów odstawienia w czasie pierwszych 24 godzin u 1 uczestnika. Po upływie pierwszej doby u 13 uczestników badania zwiększono dawkę buprenorfiny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem o około 50% (ze średniej dawki 8,5 mg/dobę w produkcie Subutex® na średnią dawkę 12,2 mg/dobę w produkcie Suboxone®). W żadnym z tych przypadków nie raportowano objawów intoksykacji lub objawów odstawienia. U 2 uczestników, którzy otrzymywali wcześniej niskie dawki buprenorfiny tj. 1,2 mg/dobę oraz 4 mg/dobę (produkt leczniczy Subutex®), w czasie 8 pierwszych dni po zmianie leczenia zwiększono dawkę buprenorfiny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) odpowiednio do 4 mg/dobę oraz 8 mg/dobę. Spośród 4 uczestników, którzy przyjmowali takie same dawki buprenorfiny przed i po zmianie terapii, 2 raportowało wystąpienie objawów odstawienia o łagodnym nasileniu. Ponadto, okazało się, że 1 uczestnik, który poprosił o przywrócenie wcześniejszego leczenia buprenorfiną (produkt leczniczy Subutex®), regularnie przyjmował heroinę (6 na 7 pozytywnych testów toksykologicznych moczu na obecność morfiny), co mogło stanowić przyczynę objawów odstawienia. Jeden z czterech ww. opisanych uczestników po zmianie terapii raportował uczucie lekkiego odurzenia, więc dawka preparatu łączonego została u niego zredukowana przed upływem 8. dnia leczenia. Z kolei, u ostatniego z ww. czterech osób nie stwierdzono objawów odstawienia, jednak poprosił on o zwiększenie stosowanej dawki leku. Po ustaleniu stałych dawek buprenorfiny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem, większość uczestników badania nie zgłaszała chęci zmian dawkowania. Odsetek uczestników kontynuujących leczenie (retencja) był wysoki przez cały czas trwania badania. Jedna osoba wycofała się z udziału w badaniu po 1 dniu i doświadczyła kilka następujących po sobie epizodów detoksyfikacji. Inny uczestnik zaprzestał leczenia w czasie 6 miesięcy wyjeżdżając za granicę i został utracony z okresu obserwacji. Trzeciego uczestnika utracono z badania po 6 miesiącach, przez kilka miesięcy pozostawał w abstinencji, po czym powrócił do stosowania heroiny i ponownie rozpoczął terapię buprenorfiną. Czwarta osoba zrezygnowała z udziału z badaniu po ponad 1 roku leczenia z powodu ciąży. Pięciu uczestników badania miało co najmniej 1 pozytywny wynik testu toksykologicznego moczu na obecność morfiny (w sumie 18 pozytywnych wyników, zakres: 1-5), a 8 uczestników zgłosiło dalsze stosowanie marihuany w trakcie leczenia, 1 uczestnik miał pozytywny wynik toksykologiczny moczu na obecność kokainy, a 1 na obecność <i>ecstasy</i>. Wyniki badania wskazują również, że uczestnicy badania preferowali przyjmowanie leku bez nadzoru oraz czuli się wolni od lęku i wstydu z powodu konieczności codziennego odwiedzania ośrodka w celu otrzymania leków, możliwość samodzielnego przyjmowania leków była również wybierane jako wyraz zaufania i odpowiedzialności.</p> <p>Profil bezpieczeństwa:</p> <p>W badaniu raportowano 1 ciężkie działanie niepożądane; u jednego uczestnika stosującego od kilku miesięcy połączenie buprenorfiny z naloksonem stwierdzono zdarzenie mózgowo-naczyniowe z przejściową utratą mowy i ograniczeniem możliwości ruchu prawej ręki. Badania wykazały zwężenie lewej tętnicy szyjnej (mężczyzna w wieku 54 lat, z nadciśnieniem tętniczym, palący tytoń). Zdarzenie to nie było związane ze stosowaniem połączenia buprenorfiny z naloksonem, a uczestnik po określonym czasie</p>

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (skuteczność kliniczna oraz profil bezpieczeństwa)
			kontynuował leczenie substytucyjne. Jedna z uczestniczek zaszła w ciążę po upływie wielu miesięcy leczenia i zaprzestała przyjmowania połączenia buprenorfiny z naloksonem w 2. miesiącu ciąży, dziecko urodziło się zdrowe i o czasie.
Wnioski	Raportowane wyniki badania wykazały, że nienadzorowane stosowanie połączenia buprenorfiny z naloksonem w ramach leczenia substytucyjnego, lecz jednocześnie regularnie monitorowane przez ośrodek realizujący program odwykowy, może być skuteczną formą substytucyjnego leczenia uzależnienia od opioidów. Niemniej jednak Autorzy badania podkreślają ograniczenie potencjalnych korzyści wynikających z tej formy terapii tylko do małego odsetka osób z ogólnej populacji osób poddawanych leczeniu substytucyjnemu. Stosowanie preparatu łączonego było dobrze tolerowane, a 15 z 17 uczestników badania nadal kontynuowało leczenie w 6. miesiącu od rozpoczęcia badania, po upływie 18 miesięcy większość uczestników nadal stosowało leczenie połączeniem buprenorfiny z naloksonem. Przyjmowanie heroiny w trakcie leczenia było bardzo rzadko raportowane, podobnie jak innych substancji z wyjątkiem kanabinoidów.		
Produkt łączony buprenorfina/nalokson w II linii leczenia; [133] Daulouède et al 2010, [134] Daulouède et al. 2009, [135] NCT00684073			
Badanie obserwacyjne, bez grupy kontrolnej, opisowe, prospektywne, wieloośrodkowe (10 ośrodków), otwarte, fazy 4, którego celem było oszacowanie preferencji osób uzależnionych od opioidów dotyczących stosowanego leczenia substytucyjnego w trakcie zmiany terapii buprenorfiną na stosowanie preparatu zawierającego połączenie buprenorfiny z naloksonem. Podtyp badania: IVB.	W badaniu uwzględniono 53 osoby w wieku ≥ 18 lat, które stosowały buprenorfinę w ramach leczenia podtrzymującego w stałej dobowej dawce wynoszącej od 2 mg do 16 mg przez okres co najmniej 6 ostatnich miesięcy. Uczestnicy badania nie mogli stosować niezgodnie z zaleceniami leczenia buprenorfiny, ani stosować innych narkotyków/ leków opioidowych.	Preparat zawierający połączenie buprenorfiny z naloksonem. W 1. oraz w 2. dniu badania uczestnicy otrzymali buprenorfinę w postaci tabletki podjęzykowej w dawce takiej samej jaką stosowali wcześniej. W dniach 3.-5. otrzymali bezpośrednio preparat zawierający połączenie buprenorfiny z naloksonem, z dawką buprenorfiny odpowiadającą dawce stosowanej wcześniej: 2-16 mg/dobę (dawka zgodna z zaleceniami w ChPL Suboxone® [194]).	Skuteczność kliniczna: Spośród 53 uczestników włączonych do badania, z dalszego leczenia wycofana została 1 osoba z powodu niespełnienia jednego z kryterium włączenia do badania, dotyczącego braku stałej dawki buprenorfiny w czasie ostatnich 6 miesięcy. Średni czas trwania podtrzymującego leczenia buprenorfiną wyniósł 7,3 lata, a 21 (39,6%) uczestników raportowało epizody przyjmowania buprenorfiny drogą dożylną. Oceny stopnia zadowolenia uczestników z terapii dokonywano za pomocą skal wizualno-analogowych w czasie 1 godziny od całkowitego rozpuszczenia się przyjętej tabletki podjęzykowej, począwszy do 1. do 5. dnia trwania badania. Średnia ocena stopnia zadowolenia z zastosowanego leczenia w 10-punktowej skali wizualno-analogowej (0 - brak zadowolenia; 10 - całkowite zadowolenie) była zbliżona ($p=0,781$) w przypadku stosowania buprenorfiny (zakres: 6,83-7,04) oraz połączenia buprenorfiny z naloksonem (zakres: 6,89-7,38). Średnia ocena stopnia zadowolenia z leczenia przeprowadzona wśród uczestników raportujących dobre samopoczucie w czasie ostatnich 24 godzin wskazała na analogiczne wyniki: buprenorfina (7,17) w porównaniu do połączenia buprenorfiny z naloksonem (zakres: 6,33 – 7,04), $p=0,824$. Wykazano, że uczestnicy badania istotnie statystycznie ($p<0,001$) bardziej preferowali przyjmowanie preparatu zawierającego połączenie buprenorfiny z naloksonem niż stosowanie tabletki z buprenorfiną w odniesieniu do: wielkości tabletki, jej smaku i czasu, w jakim ulegała rozpuszczeniu po podaniu podjęzykowym (odpowiednio [zakres]: rozmiar tabletki: 6,83 – 7,02 vs 5,29 – 5,76, smak: 6,83 – 6,98 vs 2,45 – 2,74, czas rozpuszczania: 6,62 – 6,84 vs 3,73 – 3,92). Nie wykazano jednak istotnych statystycznie różnic pomiędzy odpowiadającymi sobie dawkami buprenorfiny w odniesieniu do wielkości, smaku i szybkości rozpuszczania się tabletek (odpowiednio: $p=0,151$, $p=0,570$, $p=0,751$). Większość uczestników badania (81,8%, 27/33) preferowało przyjęcie wymaganych tabletek razem w pojedynczej dawce, niż w podzielonych dawkach. W przypadku większości stosowanych dawek, średni czas rozpuszczania się tabletek z połączeniem buprenorfiny z naloksonem był krótszy od czasu rozpuszczania się tabletki zawierającej samą buprenorfinę. W 5. dniu badania 54% uczestników (28 z 52) wskazało na preferencję tabletek zawierających połączenie buprenorfiny z naloksonem, a 31% (16 z 52) na preferencję tabletek zawierających buprenorfinę, natomiast 15% osób (8 z 52) nie raportowało określonych preferencji. Łącznie 71% uczestników (37 z 52) wskazało na chęć kontynuowania terapii za pomocą preparatu łączonego, a pozostałe 29% nie wyraziło chęci jego dalszego stosowania. Odsetek uczestników chcących otrzymywać nadal połączenie buprenorfiny z naloksonem był większy w podgrupie osób z epizodami przyjmowania buprenorfiny drogą dożylną (76%, 16/21) niż w przypadku osób nigdy niepodających takich prób (68%, 21/31). Profil bezpieczeństwa: W czasie trwania badania raportowano wystąpienie łącznie 23 działań niepożądanych, z których: 13 miały charakter łagodny, 7 – umiarkowanie nasilony, a 3 kolejne odznaczały

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (skuteczność kliniczna oraz profil bezpieczeństwa)
			się ciężkim nasileniem. Nie stwierdzono żadnych działań niepożądanych zagrażających życiu, jak i żadnego przypadku zgonu z jakichkolwiek przyczyn. Pięć działań niepożądanych: wzdęcia (N=1), nudności (N=1), zmęczenie (N=1), gorączka (N=1) i inne (N=1) obserwowano w czasie stosowania buprenorfiny, natomiast 18 działań niepożądanych: biegunka (N=2), nudności (N=1), zmęczenie (N=3), ogólne pogorszenie stanu zdrowia (N=1), nadmierne pocenie się (N=3), bóle głowy (N=2), senność (N=1), zawroty głowy typu błędnikowego (N=1) i inne (N=4) raportowano w czasie przyjmowania połączenia buprenorfiny z naloksonem. Większość działań niepożądanych ustąpiła bez konieczności zastosowania leczenia objawowego (2/5 w czasie leczenia buprenorfiną i 16/18 w czasie leczenia produktem łączonym buprenorfina/nalokson) i przed zakończeniem badania (3/5 w czasie leczenia buprenorfiną i 11/18 w czasie leczenia produktem łączonym buprenorfina/nalokson).
Wnioski	Wyniki niniejszych obserwacji sugerują, że żaden z czynników zidentyfikowanych w badaniu nie powinien mieć wpływu na zaniechanie zmiany terapii z buprenorfiny na preparat zawierający połączenie buprenorfiny z naloksonem i możliwości kontynuowania leczenia substytucyjnego w oparciu o nową formułę. Z kolei, lepszy smak czy szybsze rozpuszczanie się tabletki po podaniu podjęzykowym preparatu łączonego stanowią udogodnienia w czasie jego stosowania. Autorzy badania wskazują także dobry profil bezpieczeństwa połączenia buprenorfiny z naloksonem, szczególnie w czasie bezpośredniej zmiany dotychczasowego leczenia z buprenorfiny na połączenie buprenorfiny z naloksonem w jednym produkcie.		
Produkt łączony buprenorfina/nalokson w II linii leczenia; [136] badanie NCT00725608			
Badanie obserwacyjne, kohortowe, nieopublikowane, bez grupy kontrolnej, opisowe, prospektywne, którego celem było oszacowanie stopnia akceptacji (mierzonego odsetkiem osób kontynuujących leczenie) oraz bezpieczeństwa zmiany dotychczasowej podtrzymującej terapii substytucyjnej na podawanie produktu leczniczego Suboxone®, zawierającego połączenie buprenorfiny z naloksonem, u dorosłych i młodzieży (≥15 lat) uzależnionych od opioidów. Badanie przeprowadzono w ośrodkach w Austrii (brak danych w ilu ośrodkach). Podtyp badania: IVB.	Do badania włączono pierwotnie 339 osób w wieku ≥15 lat, uzależnionych od opioidów i poddanych aktualnie terapii substytucyjnej oraz wyrażających chęć zmiany dotychczasowej terapii na przyjmowanie produktu leczniczego Suboxone®.	Uczestnicy badania przyjmowali tabletki podjęzykowe zawierające połączenie buprenorfiny z naloksonem. Dawkowanie było modyfikowane pomiędzy 2., a 7. dniem terapii w zależności od potrzeb uczestnika i za zgodą lekarza prowadzącego. Dobowa dawka buprenorfiny w produkcie łączonym buprenorfina/nalokson [średnia ± SD] wyniosła: 1. dzień: 7,7 mg ± 4,9 mg, 6 miesięcy: 9,1 mg ± 5,1 mg, 12 miesięcy: 8,5 mg ± 4,8 mg (średnia dawka zgodna z zaleceniami w ChPL Suboxone® [194], brak danych zakresu wysokości dawek).	Z grupy 339 uczestników włączonych pierwotnie do badania, dane dotyczące 32 z nich zostały wykluczone z analizy ze względu na brak danych/ wyników wyjściowych lub braku pełnej dokumentacji przebiegu leczenia. Do analizy włączono ostatecznie dane dotyczące 307 osób poddanych leczeniu. Skuteczność kliniczna: Odsetek uczestników kontynuujących leczenie po upływie 6 oraz 12 miesięcy terapii substytucyjnej za pomocą produktu łączonego buprenorfina/nalokson wynosił odpowiednio: 57,3% (95% CI: 51,8%-62,9%) oraz 45,6% (95% CI: 40,0%-51,2%). Ponadto, w badaniu oceniano częstość rozdawania leku mierzoną częstością wizyt u lekarza lub w aptece w celu otrzymania preparatu łączonego. W 6. miesiącu terapii, spośród 183 uczestników, liczba osób otrzymujących lek codziennie wynosiła 96; 2 razy w tygodniu – 1; raz w tygodniu – 79; raz w miesiącu – 2, natomiast 5 uczestników otrzymywało lek z inną częstością. Z kolei, w 12. miesiącu leczenia spośród 142 uczestników, liczba osób otrzymujących lek codziennie wynosiła 68; 2 razy w tygodniu – 1; raz w tygodniu – 63; raz w miesiącu – 1, a 9 pozostałych uczestników otrzymywało lek z inną częstością. Profil bezpieczeństwa: Odsetek uczestników badania raportujących wystąpienie ciężkich działań niepożądanych w trakcie leczenia wynosił 0,59% (2 z 339 uczestników). Należały do nich: złamanie kości twarzy (1/339; 0,29%) oraz aborcja (1/339; 0,29%), które nie były związane z leczeniem. Łącznie 49 z 339 uczestników zgłaszało wystąpienie innych działań niepożądanych (o charakterze innym niż ciężkie). Do pozostałych działań niepożądanych, raportowanych w czasie 12 miesięcy terapii, należały: zaburzenia żołądkowo-jelitowe (25/339; 7,37%), zaburzenia ogólne oraz w miejscu podania leku (24/339; 7,08%) i zaburzenia psychiatryczne (17/339; 5,01%).
Wnioski	Przedstawione dane pochodzą z badania nieopublikowanego i stanowią niepełne obserwacje, niemniej jednak wykazano, że po upływie 6 oraz 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia substytucyjnego w przybliżeniu 50% uczestników poddawanych było dalszej terapii, a liczba raportowanych działań niepożądanych, w tym także o charakterze ciężkim była znikoma.		
Produkt łączony buprenorfina/nalokson w II linii leczenia; [137] Magnelli et al. 2010			
Badanie obserwacyjne, bez grupy	W badaniu uwzględniono 77 osób	Wszyscy uczestnicy badania otrzymywali	W badaniu oceniano występowanie: objawów odstawienia, głodu narkotykowego, zapać,

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (skuteczność kliniczna oraz profil bezpieczeństwa)
kontrolnej, opisowe, prospektywne, przeprowadzone w klinice leczenia uzależnień w okresie od 10 października 2008 roku do 10 marca 2009 roku. Celem badania była ocena efektywności klinicznej połączenia buprenorfiny z naloksonem w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów u osób wcześniej leczonych buprenorfiną. Podtyp badania: IVB.	uzależnionych od opioidów. Średnia wieku wynosiła 36,5 lat, a 95% uczestników badania stanowili mężczyźni. Uczestnicy wcześniej byli leczeni buprenorfiną.	uprzednio buprenorfinę w średniej dawce wynoszącej 6,29 mg na dobę i następnie przeszli na terapię preparatem zawierającym połączenie buprenorfiny z naloksonem. Uczestnicy otrzymywali połączenie buprenorfiny z naloksonem w postaci tabletek podjęzykowych. Dawki produktu łączonego buprenorfina/nalokson były dostosowywane do osiągnięcia kontroli objawów odstawienia. Dawka początkowa buprenorfiny w preparacie łączonym była taka sama jak stosowana uprzednio i zwiększana w odstępach tygodniowych w zależności od występowania objawów odstawienia i kontynuowana do czasu cofnięcia się objawów. W pierwszym, 30-dniowym okresie leczenia średnia dawka buprenorfiny w analizowanym produkcie łączonym wynosiła 7,3 mg/dobę, a następnie 12,7 mg/dobę w czasie całego, 120-dniowego okresu leczenia substytucyjnego (średnia dawka zgodna z zaleceniami w ChPL Suboxone® [194], brak danych zakresu wysokości dawek).	skurczów nóg, bezsenności, zmian w aktywności seksualnej, depresji, nadmiernego pocenia, uczucia niepokoju, bólów kości/stawów oraz senności. Skuteczność kliniczna: Z wyjątkiem jednej osoby, wszyscy uczestnicy badania ukończyli 120-dniowy okres leczenia substytucyjnego (n=76). Większość uczestników nie doświadczyło objawów odstawienia, zarówno w pierwszym (30 dni), jak i drugim okresie leczenia (120 dni), odpowiednio: 51% i 67% osób. Niemniej jednak łagodne, umiarkowane i nasilone objawy odstawienia raportowano odpowiednio u: 18%, 12% oraz 3% uczestników poddanych leczeniu substytucyjnemu w okresie 120 dni. Brak głodu narkotykowego w czasie pierwszych 30 dni raportowało 71% uczestników, natomiast 82% uczestników nie doświadczyło głodu narkotykowego w czasie całego 120-dniowego okresu leczenia, łagodne objawy głodu wystąpiły u 8%, umiarkowane u 7%, a ciężkie u 3% uczestników w ciągu 120 dni leczenia. Z 459 testów toksykologicznych (analizę próbek moczu przeprowadzano co 2 tygodnie) wykonanych w czasie trwania badania, 268 (58%) wykazało brak substancji uzależniających w moczu. W pozostałych próbkach moczu zidentyfikowano obecność: marihuany (153 testy; 33%), opioidów (20 testów; 4%), marihuany i opioidów (14 testów; 3%), kokainy (2 testy), a także marihuany, opioidów i kokainy (1 test). Profil bezpieczeństwa: Działania niepożądane obserwowane w czasie leczenia substytucyjnego charakteryzowały się najczęściej łagodnym nasileniem, a jedynie kilku uczestników badania doświadczyło istotnych działań niepożądanych lub objawów odstawienia. Ciężkie działania niepożądane objęły: zaburzenia nastroju (2%) i senność (2%) w ciągu 120 dni leczenia. Do obserwowanych działań niepożądanych występujących w ciągu 120 dni leczenia należały: zaparcia (47%), skurcze nóg (22%), bezsenność (21%), zmiany funkcji seksualnych (18%), zaburzenia nastroju (37%), nadmierne pocenie się (20%), uczucie niepokoju (18%), bóle kości i/lub stawów (23%) oraz senność (22%). Leczenie za pomocą połączenia buprenorfiny z naloksonem nie miało wpływu na aktywność seksualną u 88% oraz 82% uczestników, odpowiednio w pierwszym, jak i w drugim okresie terapii. Nasilenie zaburzeń nastroju ulegało zmniejszeniu w czasie trwania terapii, co odzwierciedla wzrost liczby uczestników, u których stopień nasilenia zaburzeń nastroju można było określić jako łagodny (z 25% osób w czasie okresu pierwszego do 33% w czasie okresu drugiego trwającego 120 dni.).
Wnioski	Wyniki badania obserwacyjnego wykazały, że podawanie połączenia buprenorfiny z naloksonem jest skuteczną klinicznie i dobrze tolerowaną metodą leczenia objawów odstawienia opioidów, dzięki stopniowemu zwiększaniu dawki buprenorfiny w celu osiągnięcia odpowiedniej kontroli objawów abstynencyjnych. Zmiana leczenia substytucyjnego z buprenorfiny na połączenie buprenorfiny z naloksonem była efektywna klinicznie bez odczuwania zwiększonego dyskomfortu przez uczestników badania, co odzwierciedla wysoki odsetek osób kontynuujących dalsze leczenie substytucyjne.		
Produkt łączony buprenorfina/nalokson w II linii leczenia; [138] Stimolo et al. 2010			
Badanie obserwacyjne, bez grupy kontrolnej, prospektywne, opisowe, jednoosobowe, którego celem było oszacowanie bezpieczeństwa i skuteczności klinicznej terapii połączeniem buprenorfiny z naloksonem (w postaci tabletki podjęzykowej) po poprzedniej terapii buprenorfiną u dorosłych osób uzależnionych od opioidów. Podtyp badania: IVB.	W ośrodku leczono 283 osoby uzależnione od heroiny i poddane leczeniu substytucyjnemu za pomocą agonistów opioidowych; 189 osób otrzymywało metadon w średniej dawce wynoszącej 45 mg/dobę, natomiast 94 osoby (68 mężczyzn oraz 7 kobiet) otrzymywało buprenorfinę. Średnia dobową dawką buprenorfiny wynosiła 8 mg, a średnia czas	W dniu 30 września 2009 roku 75 z 94 osób (80%) uprzednio otrzymujących buprenorfinę, rozpoczęło przyjmowanie preparatu zawierającego połączenie buprenorfiny z naloksonem w postaci tabletek podjęzykowych (pozostałych 19 osób zmieniło terapię pod koniec października 2009 roku). Z grupy 75 osób, które rozpoczęły wcześniejszą terapię i zostały włączone do analizy, 47 uczestników poddanych zostało leczeniu przez okres dłuższy niż 3 miesiące.	Analiza toksykologiczna moczu na obecność heroiny, kokainy oraz heroiny w połączeniu z kokainą była przeprowadzona przed zmianą leczenia buprenorfiną na leczenie za pomocą preparatu łączonego buprenorfina/nalokson. Uczestnicy badania za pomocą kwestionariusza raportowali swój poziom zadowolenia z zastosowanego leczenia połączeniem buprenorfiny z naloksonem w zależności od występowania objawów odstawienia. Skuteczność kliniczna: Po 3 miesiącach leczenia 15% uczestnikom badania zmieniono schemat rozdawania leku z cotygodniowego na co 2 tygodnie. Po upływie 3 miesięcy, 17% uczestników otrzymywało zapas produktu łączonego buprenorfina/nalokson 2 razy w tygodniu, 68% uczestników – 1 raz na tydzień, natomiast 15% uczestników - 1 raz na 2 tygodnie. U osób, u których

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (skuteczność kliniczna oraz profil bezpieczeństwa)
	trwania terapii – 840 dni (stan na dzień 30 lipca 2009 roku). Z tej grupy 75 osób rozpoczęło leczenie połączeniem buprenorfiny z naloksonem, a 19 osób rozpoczęło inne leczenie (brak danych jakie leczenie).	Brak danych dotyczących wysokości zastosowanych dobowych dawek połączenia buprenorfiny/naloksonu w trakcie trwania badania.	terapię buprenorfiną (N=94) zmieniono na leczenie połączeniem buprenorfiny z naloksonem (N=65) stwierdzono zmniejszenie ilości pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu w ciągu 14 dni leczenia, odpowiednio [N - liczba pozytywnych wyników testów toksykologicznych moczu]: heroina 28 vs 11, kokaina 9 vs 3, heroina i kokaina 2 vs 1. Z grupy 75 uczestników badania poddanych leczeniu produktem łączonym buprenorfina/nalokson, 64 (85%) uczestników raportowało satysfakcjonującą kontrolę w zakresie objawów odstawienia w trakcie zastosowanej terapii, podczas gdy 11 (15%) osób pozostało niezadowolonych z efektów leczenia, spośród których 8 wymagało zwiększenia dawki preparatu łączonego, a 3 pozostałe skierowano na sesje poradnictwa z zakresu leczenia uzależnienia. Profil bezpieczeństwa: U uczestników badania w trakcie zmiany terapii substytucyjnej z buprenorfiny na produkt łączony buprenorfina/nalokson raportowano wystąpienie kilku działań niepożądanych obejmujących: zaparcia (n=3), nudności (n=2) oraz bezsenność (n=2). Żaden z uczestników nie został wycofany z dalszego udziału w leczeniu, a także u żadnego nie zaistniała konieczność zmiany terapii na metadon.
Wnioski	Wyniki niniejszego badania obserwacyjnego wskazują, że zmiana leczenia substytucyjnego z buprenorfiny na podawany podjęzykowo preparat zawierający połączenie buprenorfiny z naloksonem jest skuteczna klinicznie i dobrze tolerowana przez osoby uzależnione od opioidów. Zastosowanie preparatu łączonego zawierającego połączenie buprenorfiny z naloksonem zapewniało odpowiednią kontrolę objawów zespołu odstawienia u większości uczestników badania. Ponadto, stosowanie analizowanego preparatu łączonego redukowało częstość nielegalnego przyjmowania narkotyków, co oceniano w oparciu o negatywne wyniki analiz toksykologicznych próbek moczu, a także pozwalało na wydłużanie odcinków czasu pomiędzy kolejnymi wizytami kontrolnymi.		
Produkt łączony buprenorfina/nalokson w II linii leczenia; [139] Amato 2010			
Badanie obserwacyjne, bez grupy kontrolnej, prospektywne, opisowe, jednośrodkowe, którego celem było oszacowanie skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem u dorosłych osób uzależnionych od opioidów, wcześniej leczonych substytucyjnie buprenorfiną lub metadonem. Podtyp badania: IVB.	Z 631 uzależnionych osób poddawanych leczeniu odwykowemu w danym ośrodku klinicznym, 195 osób (160 mężczyzn i 35 kobiet) otrzymywało farmakologiczną terapię substytucyjną, a u 78 osób skutecznie zmieniono terapię za pomocą metadonu w dawce 25-30 mg/dobę (n=7) lub buprenorfiny (n=71) na połączenie buprenorfiny z naloksonem. Mediana czasu trwania wcześniejszej terapii buprenorfiną lub metadonem wynosiła 10 lat. Uczestnicy badania stosujący uprzednio metadon zmienili terapię na połączenie buprenorfiny z naloksonem na ochotnika, natomiast osoby stosujące uprzednio terapię buprenorfiną zostały poddane zmianie leczenia w ramach obowiązujących nowych norm w ośrodku.	Uczestnicy badania otrzymywali preparat zawierający połączenie buprenorfiny z naloksonem przez okres 1 roku obserwacji. Średnia dawka buprenorfiny podawana podjęzykowo przed zmianą terapii wynosiła 8 mg/dobę (zakres: 2-36 mg/dobę). Po zmianie terapii początkowa dawka buprenorfiny w preparacie łączonym była taka sama jak stosowana wcześniej. Uczestnicy przyjmujący uprzednio metadon zaprzestali jego stosowania na 24 godziny przed rozpoczęciem stosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem, a początkowa dawka buprenorfiny w preparacie łączonym wynosiła 4-8 mg/dobę. Dawkowanie preparatu zawierającego połączenie buprenorfiny z naloksonem było zwiększane w zależności od nasilenia głodu narkotykowego i objawów odstawienia oraz obecności opioidów w moczu. Dawki buprenorfiny w analizowanym preparacie zwiększono co 4 mg do maksymalnej dawki wynoszącej 24 mg na dobę (dawka zgodna z zaleceniami w ChPL Suboxone® [194]). Oceniany preparat łączony uczestnicy zażywali sami, zapas leków otrzymywali 1 raz na 2 tygodnie. Średnia dawka buprenorfiny w	Skuteczność kliniczna: Badania nie ukończyło 7 uczestników ze względu na wykluczenie z programu leczenia, pięciu uczestników zostało wypisanych z ośrodka, a 1 osoba zmarła (zgon nie był związany z zastosowanym leczeniem). Zmiana terapii na stosowanie połączenia buprenorfiny z naloksonem nie wiązała się z wystąpieniem jakichkolwiek objawów (problemów) u 50% uczestników, natomiast około 20% uczestników raportowało nieprzyjemny smak leku, a 1% leczonych zgłaszało inne problemy ze stosowaniem leku, takie jak m.in. słaba rozpuszczalność tabletek podjęzykowych. Stosowanie preparatu zawierającego połączenie buprenorfiny z naloksonem eliminowało objawy zespołu odstawienia w satysfakcjonujący sposób u 78,1% uczestników, podczas gdy 21,9% osób raportowało niewystarczające działanie preparatu. Większość uczestników badania zgłaszających wystąpienie objawów odstawienia, częściej raportowało objawy psychologiczne niż fizyczne, stąd też nie kwalifikowali się oni do zwiększenia dobowej dawki buprenorfiny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem. Połowa uczestników badania (50%) była usatysfakcjonowana terapią za pomocą połączenia buprenorfiny z naloksonem (ocena +2 w skali od -2 do +2). Odsetek uczestników poddanych terapii psychospołecznej po upływie 1 roku stosowania leczenia substytucyjnego za pomocą preparatu łączonego wynosił 35%. Po upływie roku terapii 78% osób raportowało poprawę w zakresie funkcjonowania psychospołecznego w porównaniu ze stanem przed zmianą terapii substytucyjnej, w tym poprawę komunikacji w ośrodku odwykowym oraz w pracy i w domu, a także poprawę w odniesieniu do stosowania się do wymogów terapii. Po upływie 1 roku leczenia 39% uczestników badania przyjmujących połączenie buprenorfiny z naloksonem wypełniło wszystkie 3 kwestionariusze w zakresie samooceny stopnia nasilenia depresji SAS, jak i skalę dotyczącą właściwego dawkowania opiatów (ang. <i>opiate dosage adequacy scale</i>). W trakcie przyjmowania połączenia buprenorfiny z naloksonem 80% uczestników raportowało brak uczucia niepokoju, natomiast 12% osób zgłaszało uczucie niepokoju o łagodnym nasileniu, a 2% uczestników odczuwało niepokój

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (skuteczność kliniczna oraz profil bezpieczeństwa)
		preparacie łączonym stosowana przez okres 1 roku wynosiła 8 mg na dobę.	<p>o ciężkim nasileniu. Analogiczne wyniki uzyskano w przypadku oceny depresji, której nie raportowało 62% uczestników, natomiast depresja o łagodnym nasileniu wystąpiła u 20% osób, o umiarkowanym nasileniu – u 2% uczestników, z kolei 12% osób doświadczyło depresji o ciężkim nasileniu. Dawkowanie buprenorfiny w produkcie łączonym zostało także określone jako adekwatne przez 68% osób, a jako nieodpowiednie u 32% uczestników badania poddanych terapii. Z grupy uczestników, którzy określili otrzymywane dawki buprenorfiny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem jako nieodpowiednie, jedynie 3% doświadczyło objawów fizycznych odstawienia; głód narkotykowy raportowało 13% osób z tej grupy. W tej grupie uczestników badania stwierdzono również zmiany w ogólnym funkcjonowaniu (pogorszenie w różnych obszarach życia: komunikacji, pracy/szkole, rodzinie, ocenie sytuacji, myśleniu, nastroju) na lepsze (jeśli objawy były obecne, to przejściowe i przewidywalne na psychospołeczne czynniki stresujące). Większość uczestników (85%) miało negatywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów przez okres 1 roku leczenia. Pozytywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność substancji uzależniających w trakcie leczenia produktem łączonym buprenorfina/nalokson stwierdzono u: 5% uczestników wykryto benzodiazepiny, u 7% - kanabinoidy, u 4% - kokainę, u 3% - opioidy. W porównaniu do buprenorfiny różnica w zadowoleniu z leczenia była istotna statystycznie ($p < 0,001$) na korzyść produktu łączonego buprenorfina/nalokson. Brak istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic stwierdzono między leczeniem buprenorfiną w porównaniu do produktu łączonego buprenorfina/nalokson w odniesieniu do: odsetka uczestników odczuwających niepokój (odpowiednio: 69,6% vs 59,2%) oraz odsetka uczestników, u których testy toksykologiczne moczu na obecność opioidów były negatywne w okresie 1 roku leczenia (80-90% niezależnie od rodzaju stosowanej terapii) oraz odsetka uczestników, u których testy toksykologiczne moczu na obecność: benzodiazepin, kanabinoidów, kanabinoidów i kokainy i opioidów, kokainy, opioidów i kokainy, opioidów, były pozytywne w okresie 1 roku leczenia (<10%).</p> <p>Profil bezpieczeństwa:</p> <p>W grupie 78 uczestników badania poddawanych leczeniu substytucyjnemu za pomocą preparatu zawierającego połączenie buprenorfiny z naloksonem przez okres 1 roku raportowano wystąpienie działań niepożądanych takich jak: niepokój (37%), nadmierne pocenie się (21%), bezsenność (19%), zaparcia/ nudności (9%), bóle głowy (6%), objawy odstawienia (6%), wymioty/ biegunka (3%), zaburzenia libido (3%), zapalenie błony śluzowej nosa/ zapalenie gardła (1%).</p>
Wnioski	Raportowane wyniki wykazują, że preparat zawierający połączenie buprenorfiny z naloksonem może w skuteczny klinicznie i bezpieczny sposób zastąpić dotychczasową terapię buprenorfiną u osób leczonych z uzależnienia od opioidów. Zastosowanie połączenia buprenorfiny z naloksonem było dobrze tolerowane przez uczestników badania, niwelowało objawy głodu narkotykowego, odstawienia oraz wpłynęło na poprawę funkcjonowania w sferze psychologicznej i społecznej, w porównaniu do uprzedniego stosowania buprenorfiny. Wykazywane efekty terapeutyczne za pomocą analogicznych dawek buprenorfiny lub połączenia buprenorfiny z naloksonem były porównywalne, niemniej jednak poziom zadowolenia uczestników badania z leczenia był większy w trakcie przyjmowania preparatu łączonego.		
Produkt łączony buprenorfina/nalokson w II linii leczenia; [140] Montesano et al. 2010			
Badanie obserwacyjne, bez grupy kontrolnej, prospektywne, opisowe, jednoosódkowe, którego celem było oszacowanie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem u osób uzależnionych od opioidów i poddawanych wcześniej	W badaniu uwzględniono 51 osób uzależnionych od opioidów, które poddawano uprzednio terapii buprenorfiną przez okres 6-21 miesięcy w ramach leczenia substytucyjnego. Z 7 osobami nie było kontaktu, a 1 osoba zmarła w czasie trwania badania z przyczyn niezwiązanych z zastosowanym	Uczestnicy badania otrzymywali preparat zawierający połączenie buprenorfiny z naloksonem w postaci tabletki podjęzykowej przez okres 6 miesięcy. Dawkowanie buprenorfiny w tabletkach produktu łączonego było zwiększane o 4 mg w zależności od kryteriów klinicznych obejmujących występowanie stałego głodu narkotykowego i/lub objawów odstawienia.	Oceny stanu klinicznego uczestników badania dokonywano w 2. (okres 1.), 6. (okres 2.), 16. (okres 3.) oraz 24. tygodniu leczenia (okres 4.). Badania obejmowały: wywiad z uczestnikiem mający określić częstość występowanie problemów z przyjmowaniem tabletek podjęzykowych, występowanie i stopień łagodzenia objawów odstawienia, stopień nasilenia głodu narkotykowego, działania niepożądane, niezgodne z zaleceniami stosowanie produktu łączonego buprenorfina/nalokson, a także stopień zadowolenia z zastosowanego leczenia. Uczestnicy badania wypełniający odpowiednio kwestionariusze używali skali nominalnej lub odpowiadali na pytania wielokrotnego wyboru, np. określających stopień nasilenia głodu narkotykowego jako: wysoki, umiarkowany, niski.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (skuteczność kliniczna oraz profil bezpieczeństwa)
<p>terapii buprenorfiną. Podtyp badania: IVB.</p>	<p>leczeniem. Ostatecznie do analizy włączono 43 osoby.</p>	<p>Początkowa dawka produktu łączonego buprenorfina/nalokson była taka sama, jak dawka buprenorfiny w czasie wcześniejszego leczenia. Średnia dobową dawką buprenorfiny w preparacie łączonym wynosiła 16 mg (zakres: 2-24 mg na dobę; dawka zgodna z zaleceniami w ChPL Suboxone® [194]).</p>	<p>Dane wszystkich 43 uczestników badania dostępne były do zakończenia 3. okresu leczenia, natomiast po zakończeniu okresu 4. (24. tydzień) dostępne dane obejmowały tylko 41 osób. Z ostatniego okresu leczenia wycofało się 2 uczestników (5%), z którymi nie udało się skontaktować i którzy nie stawili się na dalsze leczenie.</p> <p>Skuteczność kliniczna: W przybliżeniu 50% uczestników badania stwierdziło nieprzyjemne doznania w trakcie przyjmowania preparatu łączonego buprenorfina/nalokson w postaci tabletki podjęzykowej w kwestii: smaku, koloru i zapachu tabletki (w 1. okresie leczenia 44% uczestników, w 4. okresie leczenia 42% uczestników). Odsetek uczestników, którzy raportowali satysfakcjonujące efekty terapii substytucyjnej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w zakresie zniesienia objawów odstawienia wzrastał w trakcie trwania badania z 67% w okresie 1. do 91% uczestników, którzy ukończyli 4. tj. ostatni okres terapii. Uczestnicy badania nieodczuwający zadowalającej kontroli nad objawami odstawienia raportowali występowanie: dreszczy, pocenia się, ziewania i ogólnych dolegliwości psychofizycznych. W 24. tygodniu trwania badania odsetek uczestników raportujących wysoki, umiarkowany lub niski poziom zadowolenia ze skuteczności terapii wynosił odpowiednio: 65%, 26% oraz 9%. W 4. okresie leczenia kontrolę głodu narkotykowego 81% uczestników oceniło jako wysoką, 14% - jako umiarkowaną, a 5% - jako niewielką. Nadużycia przyjmowanego preparatu łączonego w postaci podania dożylnego dokonało 2% uczestników, jednocześnie żaden z nich nie doznał jakichkolwiek efektów euforycznych (każda z tych osób usiłowała przyjąć lek w postaci wstrzyknięcia dożylnego co najmniej 2 razy w trakcie terapii). Analiza toksykologiczna próbek moczu uczestników badania poddawanych leczeniu, poza metabolitami buprenorfiny, wykazywała najczęściej obecność kanabinoidów (23%) i w mniejszym stopniu benzodiazepin (12%) oraz kokainy (2) w 4. okresie leczenia. U poszczególnych osób nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w profilu toksykologicznym próbek moczu przed (buprenorfina) i po (produkt łączony buprenorfina/nalokson) zmianie terapii substytucyjnej.</p> <p>Profil bezpieczeństwa: Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych należały zaparcia, a ich częstość występowania pozostawała stała przez cały okres przyjmowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (od 23% w okresie 1. do 16% w okresie 4.). Do innych działań niepożądanych obserwowanych w trakcie leczenia i potencjalnie związanych z podawaniem preparatu zawierającego połączenie buprenorfiny z naloksonem należały: zaburzenia żołądkowo-jelitowe i nudności, jakkolwiek częstość ich występowania ulegała zmniejszeniu w miarę trwania badania (z 12% do 5% w obu przypadkach). Częstość występowania objawów takich jak: skurcze nóg (16%), nadmierne pocenie się (0%), bezsenność (0%) oraz uczucie niepokoju (12%), ból głowy (0%), drżenie (5%), rozszerzenie naczyń krwionośnych (5%), wymioty (5%), również ulegała zmniejszeniu w trakcie trwania badania, niemniej jednak objawy te były bardziej związane z odstawieniem opioidów niż z zastosowanym leczeniem. Wraz z czasem trwania leczenia wzrastała natomiast częstość występowania senności u uczestników badania, natomiast 2 uczestników uzależnionych od alkoholu wykazywało jednocześnie wyraźne objawy zdenerwowania i pobudzenia.</p>
<p>Wnioski</p>	<p>Wyniki obserwowane w badaniu wskazują, że osoby uzależnione od opioidów i stosujące długotrwałe leczenie buprenorfiną mogą bezpiecznie zmienić dotychczasowe leczenie na stosowanie preparatu zawierającego połączenie buprenorfiny z naloksonem, bez jakiegokolwiek utraty efektywności klinicznej leczenia substytucyjnego. Preparat łączony zawierający częściowego agonistę (buprenorfina), jak i antagonistę (nalokson) receptorów opioidowych, może być stosowany w ambulatoryjnym leczeniu substytucyjnym, wywiera korzystny wpływ na łagodzenie objawów odstawienia, zmniejsza uczucie głodu narkotykowego, a stopień zadowolenia z zastosowanego leczenia został określony jako wysoki, co dodatkowo zwiększa prawdopodobieństwo kontynuowania leczenia odwykowego.</p>		

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (skuteczność kliniczna oraz profil bezpieczeństwa)
Produkt łączony buprenorfina/nalokson; [146] Neumann et al. 2013			
Badanie retrospektywne, bez grupy kontrolnej, przeprowadzone w 1 ośrodku klinicznym na terenie Stanów Zjednoczonych, którego celem była ocena efektywności leczenia osób uzależnionych od opioidów w ramach ośrodka podstawowej opieki zdrowotnej z zastosowaniem produktu łączonego buprenorfiny/naloksonu. Podtyp badania: IVC.	Populacja uczestników uzależnionych od opioidów, poddanych terapii substytucyjnej produktem łączonym buprenorfiny/naloksonu. Włączeni do badania N=356 Ukończyli leczenie N=127 (35,7%) Nie ukończyli leczenia N=229 (64,3%).	W ramach leczenia uzależnienia od opioidów zastosowano produkt łączony buprenorfiny/nalokson w dawce 4-32 mg/dobę, większość uczestników przyjmowała dawki wynoszące 12-16 mg/dobę (dawka zgodna z zaleceniami w ChPL Suboxone® [194]). Dawka początkowa wynosiła 4 mg/dobę, w razie konieczności zwiększano ją o 2 mg po 2-4 godzinach. Dawkowanie produktu łączonego buprenorfiny/naloksonu wyniosło 8 mg/dobę/ 2 mg/dobę 1. dnia, 12 mg/dobę/ 3 mg/dobę 2. dnia, 16 mg/dobę/ 4 mg/dobę 3. dnia i w kolejnych dniach. Dawkę dostosowywano do indywidualnych potrzeb uczestników. Czas trwania badania 6 miesięcy.	Skuteczność kliniczna: Do badania włączono 356 osób uzależnionych od opioidów i leczonych z zastosowaniem produktu łączonego buprenorfiny/naloksonu w ośrodkach podstawowej opieki zdrowotnej, leczenie ukończyło 127 (35,7%) osób, a nie ukończyło 229 (64,3%) osób. Ukończenie leczenia trwającego ≥6 miesięcy związane było istotnie statystycznie z: młodszym wiekiem (<35 lat; p=0,027), żeńską płcią (p=0,018), stanem cywilnym innym niż wolny (p=0,012), uczestnictwem w spotkaniach anonimowych narkomanów lub alkoholików (p=0,048), udziałem w sesjach poradnictwa (p=0,003), przejściem w przeszłości traumy emocjonalnej (p=0,030) lub fizycznej/ zranienia (p<0,001), pozytywnymi wynikami testów toksykologicznych moczu na obecność opiatów (p=0,027), ale negatywnymi wynikami testów toksykologicznych moczu na obecność innych narkotyków/leków niż opiaty (p=0,006) na początku leczenia. Ukończenie leczenia trwającego ≥6 miesięcy nie było istotnie statystycznie związane z: wiekiem (średnia, p=0,140), rasą białą (p=0,376), średnim wykształceniem (p=0,146), brakiem zatrudnienia (p=0,574), uzależnieniem u innych krewnych (p=0,167), wiekiem, w którym rozpoczęto stosowanie opioidów (p=0,067), stosowaniem opioidów przepisywanych na receptę (p=0,115) lub stosowaniem heroiny (p=0,078), zaburzeniami psychicznymi (p=0,354), nawrotem uzależnienia w trakcie leczenia (p=0,282), wcześniejszym wyrokami skazującymi (p=0,307), sprawami sądowymi dotyczącymi narkotyków (p=0,315), wcześniejszym leczeniem uzależnienia (p=0,635), uzależnieniem od wielu substancji (p=0,116), pozytywnymi wynikami testów toksykologicznych moczu na obecność benzodiazepin (p=0,280), barbituranów (p=0,225), marihuany (p=0,424), opiatów (p=0,166), kokainy (p=0,915), heroiny (p=0,403), innych narkotyków/leków (p=0,603). Ukończenie leczenia trwającego ≥6 miesięcy było istotnie statystycznie związane z uczestnictwem w sesjach poradnictwa i z przejściem w przeszłości traumy fizycznej/ zranienia w ramach analizy z zastosowaniem regresji logistycznej. Profil bezpieczeństwa: nie analizowano.
Wnioski	Wyniki badania wykazały, że ukończenie leczenia trwającego ≥6 miesięcy z zastosowaniem produktu łączonego buprenorfiny/naloksonu było istotnie statystycznie związane z uczestnictwem w sesjach poradnictwa i z przejściem w przeszłości traumy fizycznej/ zranienia. Farmakoterapia w połączeniu z poradnictwem może być najskuteczniejszą formą leczenia uzależnienia od opioidów w ramach ośrodków podstawowej opieki zdrowotnej. Ponadto, buprenorfina ze względu na swoje właściwości analgetyczne może być bardzo skuteczna w terapii osób uzależnionych od opioidów i z przewlekłym bólem.		
Opisy przypadków – produkt łączony buprenorfina/nalokson			
[149] Bruce et al. 2007			
Opis 4 przypadków osób uzależnionych od opiatów i z jednoczesnym ostrym zapaleniem wątroby typu C, którzy poddani zostali leczeniu za pomocą preparatu zawierającego połączenie buprenorfiny z naloksonem. Podtyp badania: IVD.	4 osoby uzależnione od opiatów w wywiadzie, kwalifikujące się do leczenia substytucyjnego, z rozpoznaniem ostrego wirusowego zapalenia wątroby typu C.	Brak danych dotyczących dawkowania preparatu zawierającego połączenie buprenorfiny z naloksonem.	Opis przypadków: 1. przypadek: 25-letni mężczyzna rasy białej poddany uprzednio terapii buprenorfiną (zaprzestanie terapii), zakwalifikowany do dalszego leczenia substytucyjnego za pomocą preparatu zawierającego połączenie buprenorfiny z naloksonem. W chwili przyjęcia do ośrodka wykazano istotny wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej oraz asparaginianowej na poziomie odpowiednio: 878 j./L i 366 j./L. Po rozpoczęciu podawania połączenia buprenorfiny z naloksonem, wyniki kolejnych badań laboratoryjnych wykazały gwałtowne obniżenie aktywności aminotransferaz wątrobowych. Jednocześnie u mężczyzny potwierdzono obecność wirusa zapalenia wątroby typu C. Po upływie 1 miesiąca terapii stwierdzono normalizację aktywności aminotransferazy alaninowej oraz asparaginianowej (odpowiednio: 30 j./L i 21 j./L, a po 2 miesiącach: 15 j./L i 16 j./L), a poziom wirerii znajdował się poniżej możliwości detekcji (<50 j./mL).

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (skuteczność kliniczna oraz profil bezpieczeństwa)
			<p>2. przypadek: 29-letnia kobieta rasy białej z historią uzależnienia od opiatów oraz zaburzeniem dwubiegunowym, z rozpoznaniem wirusowego zapalenia wątroby typu C i niestosująca terapii substytucyjnej buprenorfiną. Po upływie około 60 dni od rozpoczęcia terapii za pomocą preparatu zawierającego połączenie buprenorfiny z naloksonem badania laboratoryjne wykazały normalizację aktywności enzymów wątrobowych (121 j./L ALT i 105 j./L AST przy przyjęciu do ośrodka, po upływie 1 miesiąca leczenia: 93 j./L ALT i 98 j./L AST, po 2 miesiącach leczenia: 35 j./L ALT i 27 j./L AST), poziom wiremii również znacząco się obniżył do 63 j./mL po 2 miesiącach terapii.</p> <p>3. przypadek: 24-letni mężczyzna rasy białej bez wcześniejszych schorzeń w wywiadzie, z wyjątkiem uzależnienia od opiatów i okazjonalnego stosowania kokainy, kwalifikujący się do leczenia substytucyjnego buprenorfiną. Po przyjęciu do ośrodka stwierdzono u niego podwyższoną aktywność aminotransferaz wątrobowych (427 j./L AST i 746 j./L ALT), lecz nie wykazano obecności wirusa żółtaczkowego typu C. Po upływie 2 tygodni od rozpoczęcia terapii połączeniem buprenorfiny z naloksonem obserwowano zmniejszenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, natomiast badania laboratoryjne wykonane po upływie 75 dni od rozpoczęcia terapii wykazały dalszą redukcję stężenia enzymów wątrobowych (43 j./L ALT i 77 j./L AST), a także potwierdziły obecność wirusa zapalenia wątroby typu C. Po 90 dniach terapii wykazano normalizację aktywności aminotransferazy asparaginianowej (36 j./L AST), niemniej jednak poziom aminotransferazy alaninowej pozostał podwyższony (92 j./L ALT) i wykrywalny poziom RNA wirusa zapalenia wątroby typu C (3 770 j./mL).</p> <p>4. przypadek: 23-letnia kobieta rasy białej z historią uzależnienia od opiatów i kwalifikująca się do leczenia substytucyjnego za pomocą buprenorfiny. Badania laboratoryjne na początku terapii wykazały podwyższoną aktywność aminotransferazy alaninowej (271 j./L), asparaginianowej na poziomie 45 j./L, bez oznak zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C. Po upływie 1 miesiąca od rozpoczęcia terapii połączeniem buprenorfiny z naloksonem raportowano normalizację poziomu aminotransferaz wątrobowych (18 j./L ALT i 28 j./L AST) i jednocześnie potwierdzono rozwój wirusowego zapalenia wątroby typu C. Dalsze wyniki badań nie są dostępne ze względu na jej rezygnację z leczenia i utratę z okresu obserwacji.</p>
Wnioski	<p>W niniejszym raporcie przedstawiono przypadki 4 osób uzależnionych od opiatów z rozpoznaniem ostrego zapalenia wątroby typu C, u których rozpoczęcie leczenia substytucyjnego za pomocą połączenia buprenorfiny z naloksonem nie wpłynęło na dalsze pogorszenie funkcji wątroby tj. nie wiązało się ze wzrostem poziomu aminotransferaz wątrobowych. Co więcej, profil aktywności aminotransferaz uległ poprawie w trakcie zastosowanego leczenia substytucyjnego. Jak podkreślają Autorzy publikacji, pomimo, że niniejsza seria przypadków obejmuje jedynie 4 osoby, można sugerować, że zastosowanie leczenia połączeniem buprenorfiny z naloksonem nie nasila przebiegu ostrej infekcji wirusem zapalenia wątroby typu C. Mimo konieczności obserwacji funkcji wątroby, poprzez wykonywanie oznaczeń aktywności enzymów wątrobowych, po rozpoczęciu jakiegokolwiek leczenia za pomocą preparatów metabolizowanych w wątrobie, osoby z nieprawidłową aktywnością aminotransferaz wątrobowych oraz ostrym, wirusowym zapaleniem wątroby typu C nie powinni być wykluczani z możliwości otrzymywania terapii substytucyjnej za pomocą preparatu zawierającego połączenie buprenorfiny z naloksonem.</p>		
[150] DeMaria et al. 2008			
<p>Opis przypadku dotyczący uzależnienia od opioidów u studenta poddanego następnie terapii substytucyjnej. W publikacji przedstawiono również najważniejsze informacje dotyczące mechanizmu działania połączenia buprenorfiny z naloksonem oraz wskazano na potrzebę prowadzenia takiego leczenia przez ośrodki zdrowotne działające przy ośrodkach</p>	<p>23-letni mężczyzna studiujący na uniwersytecie, który uległ rok wcześniej wypadkowi i otrzymał oksykodon w celu zniesienia dolegliwości bólowych.</p>	<p>Połączenie buprenorfiny z naloksonem. Początkowo przyjmowane dawki buprenorfiny w preparacie łączonym wynosiły 8 mg/dobę, po 6 miesiącach leczenia dawka została zredukowana do 4 mg/dobę + 1 mg/dobę naloksonu (dawka zgodna z zaleceniami w ChPL Suboxone® [194]).</p>	<p>Opis przypadku: 23-letniemu mężczyźnie zaordynowano oksykodon po wypadku, jakiemu uległ w czasie wakacji, rok wcześniej. Po powrocie do domu kontynuował przyjmowanie leku, lecz już nie ze względów terapeutycznych, tylko możliwości osiągnięcia stanów euforycznych, wynikających z właściwości opioidowego leku przeciwbólowego. Mężczyzna kupował lek nielegalnie, przyjmując doustnie dawki od 60 do 80 mg na dobę. W momencie przyjęcia na leczenie odwykowe mężczyzna miał rozszerzone źrenice, gęsią skórę i ziewał. Analiza toksykologiczna moczu wykazała obecność opiatów i benzodiazepin. Mężczyzna otrzymał połączenie buprenorfiny z naloksonem w dawce 8 mg/dobę, a po upływie 1 godziny raportował istotną poprawę w zakresie odczuwanych objawów odstawienia, bez oznak sedacji. Kontynuował on leczenie substytucyjne i stawił się na cotygodniowe badania</p>

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (skuteczność kliniczna oraz profil bezpieczeństwa)
akademickich. Podtyp badania: IVD.			kontrolne. Po upływie 6 miesięcy od rozpoczęcia terapii mężczyzna nie odczuwał głodu narkotykowego.
Wnioski	Zastosowanie połączenia buprenorfiny z naloksonem w postaci preparatu łączonego niesie ze sobą wiele korzyści dla osób uzależnionych od opioidów i poddawanych terapii substytucyjnej w ośrodkach odwykowych. Łatwość przyjmowania oraz obserwowana skuteczność kliniczna i dobry profil bezpieczeństwa ocenianego preparatu łączonego pozwala na jego zastosowanie w warunkach ambulatoryjnych, umożliwiając jednocześnie osobom borykającym się z uzależnieniem na normalne funkcjonowanie w społeczeństwie. Autorzy opracowania wskazują na możliwość wprowadzenia przez akademickie ośrodki zdrowia terapii preparatem zawierającym połączenie buprenorfiny z naloksonem do zakresu usług zdrowotnych.		
[151] Martin 2011			
Opis przypadku wystąpienia interakcji pomiędzy preparatem zawierającym połączenie buprenorfiny z naloksonem i lorazepamem. Podtyp badania: IVD.	26-letnia kobieta uzależniona w przeszłości od opiatów i aktualnie leczona połączeniem buprenorfiny z naloksonem.	Brak danych dotyczących wysokości przyjmowanej dawki połączenia buprenorfiny z naloksonem.	Opis przypadku: Kobieta będąca w trakcie terapii substytucyjnej za pomocą połączenia buprenorfiny z naloksonem, została przyjęta na oddział ratunkowy z objawami infekcji górnych dróg oddechowych, uczuciem ucisku w klatce piersiowej, skróconym oddechem, kaszlem oraz niską gorączką. W czasie oczekiwania na wyniki wstępnych badań kobieta stała się nagle pobudzona i poprosiła matkę o podanie jej tabletki produktu łączonego buprenorfina/nalokson bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem. Wyniki badań wykazały zapalenie płuc i kobiecie podano antybiotyki. Pozostawała ona niespokojna, stwierdzono u niej: tachykardię i przyspieszony oddech, nasycenie tlenem krwi wynosiło 100%. W celu uspokojenia kobiety personel podał jej dożylnie 1 mg lorazepamu. W ciągu godziny od podania lorazepamu, częstość akcji serca pacjentki wzrosła do 130 uderzeń na minutę, częstość oddechów zmniejszyła się do 10 na minutę, ciśnienie tętnicze krwi spadło do 90/40 mmHg, a nasycenie krwi tlenem do 78%. Pacjentka została zaintubowana w celu uniknięcia niewydolności oddechowej i przekazana na oddział intensywnej opieki medycznej. Opis przypadku potwierdza, że równoczesne stosowanie połączenia buprenorfiny z naloksonem wraz z benzodiazepinami (np. lorazepam) może być niebezpieczne, z tego względu należy unikać jednoczesnego stosowania tych leków.
Wnioski	Niniejszy przypadek ilustruje niebezpieczeństwo wystąpienia zagrażających życiu interakcji pomiędzy działającymi tłumiąco na ośrodek oddechowy benzodiazepinami, a stosowanym w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opiatów połączeniem buprenorfiny z naloksonem. W celu uniknięcia potencjalnych interakcji, u osób poddawanych terapii substytucyjnej za pomocą połączenia buprenorfiny z naloksonem i wymagających sedacji z powodu pobudzenia i niepokoju powinno się unikać jednoczesnego podawania benzodiazepin. Jak wskazują Autorzy publikacji, w razie konieczności natychmiastowego złagodzenia objawów pobudzenia u osób leczonych substytucyjnie zaleca się stosowanie niefarmakologicznych technik psychologicznych, a ostatecznie podanie się buspironu lub haloperidolu, które nie oddziałują na receptory opioidowe.		
[152] Ritvo et al. 2007			
Opis przypadków dotyczący 2 osób uzależnionych od tramadolu i poddanych leczeniu substytucyjnemu za pomocą połączenia buprenorfiny z naloksonem. Podtyp badania: IVD.	Przypadek A: 34-letnia kobieta uzależniona od stosowania tramadolu, z epizodami stosowania kokainy w młodości, aktualnie uzależniona od nikotyny. Przypadek B: 44-letnia kobieta uzależniona od tramadolu z epizodami nadużywania alkoholu i zażywania kokainy w młodości, aktualnie uzależniona od nikotyny.	Buprenorfina w połączeniu buprenorfiny z naloksonem w maksymalnej dobowej dawce wynoszącej 32 mg/8 mg przez 4 miesiące u kobiety A i przez 28 miesięcy u kobiety B, u której dawkę zmniejszono do 8 mg/2 mg na dobę (dawka maksymalna wyższa od zalecanej w ChPL Suboxone® [194]).	Opis przypadków: Przypadek A: kobieta po raz pierwszy otrzymała tramadol 4 lata wcześniej z powodu przewlekłych bólów głowy i zatok. Dalsze nadużywanie doprowadziło do konieczności przyjmowania do 1200 mg tramadolu na dobę. Próby odstawienia leku powodowały wystąpienie objawów odstawienia (ból, drętwienie mięśni, ból stawów oraz apatie), uniemożliwiających normalne funkcjonowanie i pracę zawodową. Kobieta została skierowana na leczenie substytucyjne za pomocą połączenia buprenorfiny z naloksonem w maksymalnych dawkach 32 mg/8 mg na dobę, w trakcie którego raportowała istotną poprawę w zakresie ogólnego stanu zdrowia i nastroju. Po upływie 4 miesięcy terapii kobieta kontynuowała terapię połączeniem buprenorfiny z naloksonem w dawce 32 mg/8 mg na dobę, co umożliwiło jej powrót do pracy i odstawienie tramadolu. Przypadek B: kobieta 3 lata wcześniej zaczęła nadużywać hydrokodonu oraz oksykodonu, po czym zaczęła stosować tramadol w dawkach wynoszących do 1500 mg na dobę. Do raportowanych objawów odstawienia należały: niepokój, nudności oraz wymioty. Po nieudanej próbie odstawienia leku kobietę skierowano na terapię połączeniem buprenorfiny z naloksonem. Po upływie 5 tygodni od rozpoczęcia leczenia, dawkowanie leku zwiększono do 32 mg/8 mg na dobę w celu złagodzenia niepokoju i rozdrażnienia. W

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (skuteczność kliniczna oraz profil bezpieczeństwa)
			okresie 1 roku leczenia substytucyjnego kobieta raportowała poprawę w zakresie nastroju, uwagi oraz funkcjonowania w rodzinie. Po upływie 28 miesięcy dawkowanie leku zmniejszono do 8 mg/2 mg na dobę, co pozwoliło nadal utrzymać uzyskaną poprawę wraz z odstawieniem tramadolu.
Wnioski	<p><u>Niniejsza publikacja stanowiła pierwszy raport przypadków opisujący efekty leczenia uzależnienia od tramadolu poprzez zastosowanie połączenia buprenorfiny z naloksonem tj. złożonego preparatu zarejestrowanego w leczeniu substytucyjnym uzależnień od opioidów.</u> Jak podkreślają Autorzy, sposób leczenia uzależnienia w omawianych przypadkach może być poddany krytyce ze względu na możliwość zastąpienia zależności psychologicznej od tramadolu na konieczność stosowania produktu łączonego buprenorfina/nalokson, jak i brak bezwzględnych wskazań do rozpoczęcia natychmiastowej terapii odwykowej za pomocą produktu leczniczego buprenorfina/nalokson. Niemniej jednak poczynione obserwacje sugerują, że zastosowanie połączenia buprenorfiny z naloksonem może stanowić skuteczną, alternatywną opcję leczenia uzależnienia od tramadolu, które to zjawisko staje się coraz powszechniejsze ze względu na łatwość dostępu do tramadolu poprzez nielegalny zakup internetowy.</p>		
[153] Varma et al. 2011			
Opis 2 przypadków osób uzależnionych od opioidów, poddawanych terapii substytucyjnej za pomocą połączenia buprenorfiny z naloksonem, u których wystąpiły problemy z oddawaniem moczu. Podtyp badania: IVD.	<p>Przypadek A: 53-letni mężczyzna, rasy białej, żonaty, od 40 lat uzależniony od alkoholu oraz narkotyków, w tym stosowanej dożylnie heroiny.</p> <p>Przypadek B: 55-letni mężczyzna, od 40 lat uzależniony od opioidów.</p>	<p>Mężczyzna A otrzymywał połączenie buprenorfiny z naloksonem w dawce 8 mg/2 mg na dobę, którą potem zredukowano do 4 mg/1 mg oraz 25 mg/dobę betanecholu. Mężczyzna B otrzymywał buprenorfinę w połączeniu buprenorfiny z naloksonem w dawce 16 mg/dobę oraz 25 mg/dobę betanecholu i dokusat sodu (brak danych dotyczących dawki). Dawki zgodne z zaleceniami w ChPL Suboxone® [194]).</p>	<p>Opis przypadków:</p> <p>Przypadek A: mężczyzna od 40 lat był uzależniony od alkoholu oraz narkotyków, w tym stosowanej dożylnie heroiny, wielokrotnie był leczony psychiatrycznie z powodu depresji i zaburzeń lękowych związanych z przyjmowaniem substancji uzależniających oraz 1 próbą samobójczą za pomocą przedawkowania. W wywiadzie medycznym stwierdzono przewlekły ból pleców i zapalenie wątroby typu C oraz nieznaną dolegliwość ze strony prostaty i dróg moczowych. W ramach leczenia uzależnienia od opioidów mężczyzna otrzymywał buprenorfinę w połączeniu buprenorfiny z naloksonem w dawce 8 mg pierwszego dnia, w związku z objawami odstawienia o umiarkowanym nasileniu. Drugiego dnia indukcji leczenia mężczyzna nie zgłaszał objawów głodu narkotykowego, ani odstawienia, dlatego nie zmieniono dawki produktu łączonego buprenorfina/nalokson i mężczyzna otrzymał zapas leku na kolejne 6 dni. Cztery dni później skontaktował się telefonicznie z ośrodkiem leczenia z powodu nasilających się problemów z oddawaniem moczu oraz z informacją, że podobne problemy miał w przeszłości, gdy stosował heroinę. Zaprzestał leczenia połączeniem buprenorfiny z naloksonem i powrócił do uzależnienia od opioidów. Po upływie 2 miesięcy zgłosił się do ośrodka z łagodnymi objawami dostawienia wyrażając chęć ponownego rozpoczęcia leczenia połączeniem buprenorfiny z naloksonem, leczenie rozpoczął i kontynuował dawką buprenorfiny 8 mg/dobę, ponieważ problemy z oddawaniem moczu ponownie się pojawiły, otrzymał 25 mg/dobę betanecholu (dawka maksymalna). Problemy z oddawaniem moczu zmniejszyły się, jednak mężczyzna zdecydował o zmniejszeniu dawki podtrzymującej produktem łączonym buprenorfina/nalokson do 4 mg/1 mg na dobę, po czym problemy z oddawaniem moczu ustąpiły. Mężczyzna aktualnie stosuje produkt łączony buprenorfina/nalokson w dawce podtrzymującej 4 mg/1 mg dobę wraz z 25 mg betanecholu, nie zgłaszając przy tym problemów z oddawaniem moczu, ani objawów głodu narkotykowego czy odstawienia. Dodatkowo, stosuje aripipazol 15 mg/dobę i hydroksyzyn w celu stabilizacji nastroju i ustąpienia niepokoju. W ciągu ostatnich 6 miesięcy nie był hospitalizowany z powodu ostrego epizodu psychiatrycznego.</p> <p>Przypadek B: mężczyzna rozpoczął leczenie, a następnie kontynuował buprenorfiną w połączeniu buprenorfiny z naloksonem w dawce 16 mg/dobę. Problemy z oddawaniem moczu zgłosił 10 dni później i rozpoczął leczenie betanecholem w dawce 25 mg/dobę (dawka maksymalna). Mężczyzna stosuje nadal oba leki bez dodatkowych działań niepożądanych oraz dokusat sodu z powodu zapań związanych z leczeniem połączeniem buprenorfiny z naloksonem.</p>
Wnioski	Opisane przypadki wskazują na możliwość wystąpienia problemów z oddawaniem moczu u osób uzależnionych od opioidów i poddanych terapii substytucyjnej za pomocą połączenia buprenorfiny z naloksonem. Problemy z oddawaniem moczu szybko jednak ustąpiły po podaniu betanecholu.		
[154] Isenberg et al. 2008			

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (skuteczność kliniczna oraz profil bezpieczeństwa)
Opis przypadku dotyczący pacjenta przyjętego na oddział ratunkowy z powodu zatrucia połączeniem buprenorfiny z naloksonem, zastosowanym bez konkretnych wskazań terapeutycznych. Podtyp badania: IVD.	54-letni mężczyzna, który został przyjęty na oddział ratunkowy z powodu wystąpienia szczękościsku i braku możliwości otworzenia ust przez 1 godzinę. Pacjent przyznał, że 1,5 godziny wcześniej przyjął tabletkę zawierającą połączenie buprenorfiny z naloksonem, należącą do kolegi w celu wywołania efektu euforycznego.	Tabletka zawierająca połączenie buprenorfiny z naloksonem (brak danych dotyczących wysokości dawki) przyjęta 1-razowo.	Opis przypadku: Historia medyczna mężczyzny wskazywała na: nadciśnienie tętnicze, cukrzycę insulinozależną, obwodową neuropatię cukrzycową, zaburzenia padaczkowe, nietrzymanie moczu, bezsenność i przewlekłe bóle pleców. Pacjent w chwili przyjęcia na oddział ratunkowy wykazywał silne zaniepokojenie i nie mógł usiedzieć spokojnie na łóżku, niemniej jednak był w stanie odpowiadać na pytania lekarzy, choć raportowano w tym samym czasie także epizody splątania. Badanie fizykalne nie wykazało urazu głowy, a źrenice reagowały prawidłowo, jednak szczękościsk nadal się utrzymywał. Badanie kardiologiczne wykazało regularną, ale przyspieszoną akcję serca. Po konsultacjach toksykologicznych rozpoznano możliwość wystąpienia zespołu serotoninowego, będącego wynikiem interakcji stosowanych przez pacjenta trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych oraz przyjętej tabletki zawierającej połączenie buprenorfiny z naloksonem. Pacjentowi podano cyproheptadynę w dawce 4 mg i przeniesiono na oddział intensywnej opieki w stanie ciężkim, ale stabilnym. Po 3 dniach leczenia, pacjent był już zorientowany i komunikatywny, a po 4 dniach został wypisany do domu w stanie stabilnym. W okresie 6 miesięcy od wystąpienia zaburzeń mężczyzna nie zgłaszał dalszych podobnych epizodów.
Wnioski	W niniejszej publikacji opisano po raz pierwszy przypadek wystąpienia zespołu serotoninowego, który został spowodowany przez przyjęcie produktu łączonego buprenorfiny/nalokson. Mężczyzna stosujący trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne przyjął tabletkę zawierającą połączenie buprenorfiny z naloksonem i wystąpiły u niego objawy ciężkiego zespołu serotoninowego, takie jak: skurcz kloniczny, pobudzenie niedające się kontrolować benzodiazepinami i splątanie. Zgodnie z zaleceniami toksykologów, choremu podano cyproheptadynę będącą antagonistą receptorów serotoninowych, co poprawiło ogólny stan pacjenta. Autorzy publikacji podkreślają konieczność zwracania uwagi na potencjalną zdolność do wywoływania zespołu serotoninowego przez połączenie buprenorfiny z naloksonem.		
[155] Welsh et al. 2008			
Opis przypadku dotyczący zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem przy przedawkowaniu heroiny. Podtyp badania: IVD.	24-letni mężczyzna rasy białej po przedawkowaniu heroiny.	Tabletka zawierająca połączenie buprenorfiny z naloksonem w dawce 8 mg/2 mg, przyjęta 1-razowo (dawka zgodna z zaleceniami w ChPL Suboxone® [194]).	Opis przypadku: 28-letni mężczyzna stosujący leczenie substytucyjne za pomocą połączenia buprenorfiny z naloksonem był świadkiem przedawkowania heroiny przez swojego 24-letniego kolegę. Po upływie kilku minut od dożylnego wstrzyknięcia narkotyku mężczyzna stracił przytomność i wystąpiła sinica ust. Rzekomo mężczyzna ten nie stosował żadnych benzodiazepin, opioidów przepisanych w ramach leczenia odwykowego lub innych zakazanych substancji oraz nie pił alkoholu. Mężczyzna będący świadkiem przedawkowania zdecydował się na podanie choremu swojej 1 tabletki zawierającej połączenie buprenorfiny z naloksonem w dawce 8 mg/2 mg, którą w postaci rozdrobnionej umieścił pod językiem osoby nieprzytomnej. Według doniesień po kilku minutach mężczyzna odzyskał przytomność i wykazywał pobudzenie/ agresję. Mimo wezwania pogotowia ratunkowego mężczyzna odmówił hospitalizacji. Po kilku godzinach obserwacji wśród znajomych stan mężczyzny wrócił do normy.
Wnioski	Niniejsze obserwacje wskazują, że połączenie buprenorfiny z naloksonem, będącym antagonistą receptorów opioidowych, może być stosowane jako ośrodek umożliwiający szybkie odwrócenie objawów przedawkowania opioidów.		
[156] Schwarz et al. 2007			
Opis przypadku dotyczący toksyczności opioidów, na podstawie pacjenta pediatrycznego, który przypadkowo zastosował połączenie buprenorfiny z naloksonem. Podtyp badania: IVD.	Zdrowy, 2-letni chłopiec.	Produkt leczniczy Suboxone® w postaci tabletki podjęzykowej, zawierający 8 mg buprenorfiny oraz 2 mg naloksonu, przyjęty 1-razowo.	Opis przypadku: W jamie ustnej 2-letniego dziecka znaleziono 1 tabletkę produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony buprenorfina/nalokson). Pozostałości częściowo rozpuszczonej tabletki zostały natychmiast usunięte przez dziecięcego otolaryngologa. Po tym epizodzie dziecko doświadczyło spontanicznych wymiotów i pozostawało sennie w czasie drogi do izby przyjęć, po upływie 30 minut od zdarzenia. Po przybyciu na oddział, oznaczone parametry życiowe wynosiły: puls: 137 uderzeń na minutę, ciśnienie tętnicze krwi: 95/63 mmHg, oddech: 20 na minutę, temperatura ciała: 37,0°C, saturacja krwi tlenem: 97%. W trakcie badania dziecko pozostawało sennie, ale źrenice reagowały na bodźce. Funkcjonowanie układu sercowo-naczyniowego pozostawało stabilne i po 3 godzinach obserwacji dziecko

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (skuteczność kliniczna oraz profil bezpieczeństwa)
			zostało przeniesione na oddział specjalistyczny, gdzie ponownie oznaczono parametry życiowe wynoszące odpowiednio: puls: 145 uderzeń na minutę, ciśnienie tętnicze krwi: 109/57 mmHg, oddechy: 20 na minutę, temperatura ciała: 37,0°C, saturacja krwi tlenem: 97%. Źrenice nadal reagowały prawidłowo. Pacjentowi nie podano naloksonu. Przez 5 godzin od zatrucia dziecko pozostawało pod ścisłą obserwacją, a następnie po upływie 6,5 godziny po ustąpieniu objawów zatrucia zostało wypisane do domu w stanie stabilnym. W trakcie kolejnych wizyt kontrolnych nie stwierdzono konieczności jakichkolwiek interwencji medycznych.
Wnioski	W niniejszej publikacji przedstawiono opis przypadku dotyczący przypadkowego przyjęcia przez 2-letnie dziecko tabletki rozpuszczalnej w jamie ustnej, zawierającej połączenie buprenorfiny z naloksonem. Omawiany preparat łączony mógł wywołać toksyczność typową dla opioidów w wyniku szybkiego wchłonięcia się przez śluzówkę jamy ustnej lub w przypadku połknięcia przez dziecko. W raportowanym przypadku, po częściowym rozpuszczeniu tabletki produktu leczniczego Suboxone® w jamie ustnej, dziecko wykazywało depresję ośrodkowego układu nerwowego o charakterze łagodnym. Niemniej jednak, jak podkreślają Autorzy publikacji, pojawiają się nowe przypadki pediatryczne dotyczące zatrucia produktem leczniczym Suboxone® wskazujące na występowanie istotnej, bardziej nasilonej depresji ośrodkowego układu nerwowego oraz zahamowania funkcji ośrodka oddechowego.		
[157] Kim et. al. 2012			
Opis przypadku wystąpienia zgonu u 13-miesięcznego chłopca po nieumyślnym spożyciu produktu łączonego buprenorfina/nalokson w postaci tabletki podjęzykowej. W opracowaniu przedstawiono również dane epidemiologiczne dotyczące wzrostu nieumyślnych zatruc buprenorfiną lub produktem łączonym buprenorfina/nalokson w populacji dzieci poniżej 6. roku życia w latach 2002-2008 oraz w 2010 roku. Przedstawiono również szczegółowy mechanizm działania buprenorfiny lub produktu łączonego buprenorfina/nalokson podawanych podjęzykowo i ich właściwości farmakokinetycznych oraz wpływ naloksonu na redukcję działań niepożądanych związanych z terapią buprenorfiną lub produktem łączonym buprenorfina/nalokson. Podtyp badania: IVD.	13-miesięczny, zdrowy chłopiec o masie ciała 10,2 kg.	Produkt łączony buprenorfina/nalokson w dawce 8 mg/ 2 mg w postaci tabletki podjęzykowej, która dostała się przypadkowo do ust 13-miesięcznego chłopca, a następnie została z nich usunięta.	Opis przypadku: 13-miesięczny zdrowy chłopiec został znaleziony z tabletką podjęzykową produktu łączonego buprenorfina/naloksona (8 mg/ 2mg) w ustach. Lek był przyjmowany przez jednego z członków rodziny. Tabletkę została natychmiast usunięta z ust dziecka, jednak nie zdecydowano o zgłoszeniu sytuacji na pogotowie czy do centrum zatruc lekami. Dziecko zostało nakarmione oraz ułożone do spania. Następnego ranka po 8 godzinach od zajścia opiekunowie stwierdzili brak jakichkolwiek reakcji dziecka i zdecydowali o wezwaniu pogotowia. Po przyjeździe pogotowia dziecku podano dożylnie 4 mg naloksonu, na który nie zareagowało, dlatego rozpoczęto akcję reanimacyjną. Pomimo wszystkich czynności ratowniczych dziecko zmarło w drodze do szpitala. Szczegółowo przeprowadzona autopsja wykazała, iż rozwój dziecka był adekwatny do wieku, nie stwierdzono wad wrodzonych. Badanie nie wykazało również żadnych obrażeń zewnętrznych czy wewnętrznych u dziecka, także badania histopatologiczne oraz radiogramy wszystkich ważnych narządów nie wykazały żadnych zmian o charakterze patologicznym. W przewodzie pokarmowym nie odnaleziono pozostałości po żadnej tabletkie lub kapsułce. Treść żołądkową stanowiło 40 mL płynu o białawym zabarwieniu. Autopsja wykazała niespecyficzne przekrwienie płuc oraz powiększenie pęcherza moczowego. Badanie toksykologiczne próbki krwi wykazało obecność niezwiązanej buprenorfiny (52 ng/mL) oraz norbuprenorfiny (39 ng/mL) i naloksonu (39 ng/mL). Substancje te zostały również zidentyfikowane w badaniu toksykologicznym treści żołądkowej (7 400 ng/mL buprenorfiny i 84 ng/mL norbuprenorfiny oraz 970 ng/mL naloksonu). Zarówno w próbce krwi, moczu, jak i treści żołądkowej nie stwierdzono obecności innych leków lub substancji szkodliwych.
Wnioski	Nieumyślne zatrucie buprenorfiną lub produktem łączonym buprenorfina/nalokson u dzieci objawia się głównie zaburzeniami funkcjonowania ośrodkowego układu nerwowego, zwężeniem źrenic oraz wymiotami. W przypadku leku w postaci przeznaczony do stosowania podjęzykowego maksymalne spektrum działania uzyskuje się po około 1 godzinie od przyjęcia leku. Bardzo często nieumyślne zatrucia lekiem w populacji dzieci poniżej 6. roku życia kończą się zgonem. Opisany przypadek pokazuje, że efekt pułapowy buprenorfiny lub w produkcie łączonym buprenorfina/nalokson w odniesieniu do depresji oddechowej może nie występować u dzieci oraz, że lek może wywoływać depresję oddechową zależną od zastosowanej dawki.		
[158] Suzuki et al. 2012			
Opis przypadku wystąpienia rozległej próchnicy w trakcie terapii uzależnienia od opioidów produktem łączonym buprenorfina/nalokson. W	Kobieta w wieku 35 lat, rasy białej, uzależniona od opioidów po terapii oksykodonom zastosowanym z powodu bólu pleców.	Buprenorfina w dawce 8 mg przyjmowanej 2 razy dziennie w połączeniu buprenorfiny z naloksonem, leczona przez 18 miesięcy (dawka produktu łączonego	Opis przypadku: 35-letnia kobieta rasy białej, u której w kwietniu 2008 roku stwierdzono uzależnienie od opioidów. Kobieta początkowo przyjmowała oksykodon z powodu silnego bólu pleców, przez kolejny rok dawki leku zwiększały się, aż ostatecznie pacjentka przyjmowała 160

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (skuteczność kliniczna oraz profil bezpieczeństwa)
opracowaniu przedstawiono również ogólne informacje dotyczące wpływu opioidów na stan jamy ustnej. Podtyp badania: IVD.		buprenorfina/nalokson była zgodna z zaleceniami zawartymi w ChPL Suboxone® [194].	mg/dobę nielegalnie nabywanego oksykodonu. Ze względu na brak uzależnienia od innych środków odurzających, w tym leków innych niż opioidy, kobieta została poddana terapii połączeniem buprenorfiny z naloksonem w dawce 16 mg/dobę. Po 18 miesiącach terapii produktem łączonym buprenorfina/nalokson w stałej dawce kobieta została poinformowana o konieczności zastosowania leczenia endodontycznego czterech zębów trzonowych ze względu na zdiagnozowaną rozległą próchnicę. Przed rozpoczęciem terapii produktem łączonym buprenorfina/nalokson, kobieta nie zgłaszała żadnych poważnych problemów stomatologicznych, prócz niewielkich wypełnień zębów trzonowych w wieku 20 lat. U kobiety nie stwierdzono bruzdzimu, urazu jamy ustnej czy innych chorób lub zabiegów chirurgicznych przeprowadzonych w obrębie jamy ustnej, które mogłyby się przyczynić do wystąpienia próchnicy. Kobieta nie zmieniła również swoich nawyków żywieniowych oraz nawyków z zakresu higieny jamy ustnej, nie odczuwała suchości w ustach, nie miała problemów z przełykaniem lub mówieniem, zarówno przed, jak i po rozpoczęciu terapii produktem łączonym buprenorfina/nalokson.
Wnioski	Długotrwałe stosowanie opioidów może przyczynić się do rozwoju chorób stomatologicznych. Opioidy mogą powodować zmniejszenie wydzielania śliny, co z kolei wzmaga poczucie suchości w jamie ustnej. Należy jednak dodać, iż suchość w ustach częściej towarzyszy terapii przeciwdrobnoustrojowej niż opioidami. Zmniejszenie wydzielania śliny może spowodować zaburzenia pH płytki nazębnej i wpływa negatywnie na zmywanie płytki nazębnej oraz resztek żywności pozostających w jamie ustnej po posiłku. W przedstawionym powyżej opisie przypadku kobieta jednak zaprzeczyła jakoby odczuwała suchość w ustach czy miała problemy z przełykaniem lub mówieniem, zarówno przed jak i po rozpoczęciu terapii produktem łączonym buprenorfina/nalokson, co może świadczyć o prawidłowej pracy gruczołów ślinowych, nie zmieniła również nawyków żywieniowych oraz nawyków z zakresu higieny jamy ustnej. W związku z tym, można wnioskować, iż do rozwoju próchnicy przyczyniło się przewlekłe leczenie produktem łączonym buprenorfina/nalokson. Lekarze powinni zatem zachęcać pacjentów do szczególnej dbałości o stan jamy ustnej i regularnych wizyt u stomatologa oraz przepłukiwania ust po rozpuszczeniu się tabletki podjęzykowej produktu łączonego buprenorfina/nalokson.		
[159] Westermayer et al. 2012			
Opis 4 przypadków wystąpienia objawów zespołu odstawienia po krótkotrwałym, nagłym przerwaniu terapii uzależnienia od opioidów produktem łączonym buprenorfina/nalokson. Podtyp badania: IVD.	Pacjenci płci męskiej (N=3) oraz płci żeńskiej (N=1) w wieku 25-63 lat. U 2 osób stwierdzono uzależnienie od opioidów w wyniku przyjmowania heroiny oraz innych opioidów, natomiast u pozostałych 2 stwierdzono jatrogenne uzależnienie od opioidów. U 3 osób opioidy zostały przepisane z powodu występowania silnego bólu, natomiast u 1 osoby leczenie opioidami rozpoczęto po operacji.	Wszystkie osoby przed rozpoczęciem stosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem skorzystali z innego leczenia uzależnienia, w tym różnego rodzaju programów pomocowych, korzystali ze specjalistycznych poradni, przyjmowali klonidynę lub metadon. Trzy osoby spośród 4 było leczonych metadonem. Pacjent I przyjmował produkt łączony buprenorfina/nalokson w dobowej dawce 12 mg/ 3 mg przez 15 miesięcy. Pacjent II stosował produkt łączony buprenorfina/nalokson w dobowej dawce 16 mg/ 4 mg w okresie kilku tygodni. Pacjent III stosował produkt łączony buprenorfina/nalokson w dobowej dawce 16 mg/ 4 mg w okresie 2 miesięcy. Pacjent IV został poddany leczeniu produktem łączonym buprenorfina/nalokson w dobowej dawce 20 mg/ 5 mg, przy czym przyjmował czasem dobową dawkę wynoszącą 30 mg/ 7,5 mg (brak danych ile trwało leczenie). (We wszystkich przypadkach zalecana dawka produktu łączonego buprenorfina/nalokson była zgodna z zaleceniami zawartymi w ChPL	Opis przypadku: Pacjent I ze względu na problemy z prawem został skazany na karę więzienia w wymiarze 2 tygodni pozbawienia wolności. Przebywając w więzieniu przerwał trapić produktem łączonym buprenorfina/nalokson. Dzień po przyjęciu ostatniej dawki leku u pacjenta wystąpiły łagodne objawy zespołu odstawienia, zbliżone do objawów przeziębienia, które utrzymywały się przez 1 dzień. Objawy te ustąpiły po zastosowaniu niesteroidowych leków przeciwbólowych. Po opuszczeniu więzienia pacjent wznowił przyjmowanie produktu łączonego buprenorfina/nalokson i kontynuował leczenie przez kolejne 32 miesiące. Pacjent II również został aresztowany w trakcie terapii produktem łączonym buprenorfina/nalokson. Przerwanie przyjmowania leku spowodowało wystąpienie łagodnych objawów zespołu odstawienia takich jak: ból mięśni/ stawów, nadmierne łzawienie oraz minimalny wyciek z nosa, utrzymujących się przez 2 dni. Po odzyskaniu wolności pacjent powrócił do terapii połączeniem buprenorfiny z naloksonem. Pacjent III został zmuszony do nagłego wyjazdu, w trakcie którego skończył mu się leki. Następnego dnia po przyjęciu ostatniej dawki produktu łączonego buprenorfina/nalokson, pacjent odczuł łagodne objawy zespołu odstawienia, przypominające objawy zwykłego przeziębienia, które utrzymywały się 1 dzień. Pomimo tego, iż pacjent był w posiadaniu klonidyny zdecydował, iż objawy są na tyle łagodne, iż nie wymagają zastosowania leku. Podobna sytuacja zdarzyła się 5 miesięcy później, tym razem pacjent również nie zdecydował się na odwiedzenie odległej placówki, w której otrzymałby pojedyncze dawki produktu łączonego buprenorfina/nalokson i wytrzymał objawy odstawienia, które również były łagodne i trwały 1 dzień. Pacjent IV został poddany terapii produktem łączonym buprenorfina/nalokson, jednak w wyniku 3-krotnego przekroczenia zalecanej dawki o 150% zdecydowano o wycofaniu zastosowanego leczenia. Dwa dni po przyjęciu ostatniej dawki leku pacjent zgłosił się do

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (skuteczność kliniczna oraz profil bezpieczeństwa)
		Suboxone® [194]).	ośrodka, skarżąc się na ciężkie objawy odstawienia i zażądał wznowienia terapii produktem łączonym buprenorfina/nalokson. Pacjent został zbadany, jego puls wynosił 62 uderzenia serca na minutę, 16 oddechów na minutę, stwierdzono brak nieprawidłowości związanych z wartością ciśnienia tętniczego krwi, drgawek czy jakichkolwiek innych objawów. Po 2 godzinach obserwacji nie stwierdzono żadnych zmian parametrów życiowych, zatem pacjentowi zaproponowano pozostanie w ośrodku na 24-godzinnej obserwacji i/lub podanie klonidyny. Pacjent odmówił i wrócił do domu.
Wnioski	Nagle lub szybkie zakończenie lub przerwanie terapii produktem łączonym buprenorfina/nalokson bardzo często skutkuje wystąpieniem łagodnych objawów zespołu odstawienia, zwykle przypominających objawy przeziębienia i utrzymujących się 1-2 dni, które najczęściej nie wymagają zastosowania dodatkowego leczenia.		
[160] Yokell et al. 2012			
Opis przypadku dożylnego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem u kobiety po przedawkowaniu heroiny. W opracowaniu przedstawiono również dane epidemiologiczne związane z przedawkowaniem narkotyków oraz informacje mówiące o konieczności przepisywania naloksonu pacjentom wysokiego ryzyka oraz ich rodzinie i przyjaciółom. Podtyp badania: IVD.	Kobieta w wieku około 25 lat po przedawkowaniu heroiny.	Tabletka produktu łączonego buprenorfina/nalokson (Suboxone®) do stosowania podjęzykowego, zawierająca 8 mg buprenorfiny, zakupiona nielegalnie, rozpuszczona w 1 mL wody i podana dożylnie.	Opis przypadku: Kobieta po wstrzyknięciu heroiny wykazywała objawy przedawkowania, takie jak brak reakcji na stymulację werbalną i fizyczną. Mężczyzna przebywający razem z kobietą, posiadający częściową wiedzę na temat działania i zastosowania naloksonu w przypadku przedawkowania heroiny, rozpuścił w 1 mL wody zakupioną nielegalnie tabletkę produktu łączonego buprenorfina/nalokson (Suboxone®), a następnie korzystając z czystej igły i strzykawki podał dożylnie lek kobiecie, która odzyskała przytomność w mniej niż 3 minuty.
Wnioski	Głównym wnioskiem podkreślanym przez Autorów opracowania jest konieczność wprowadzenia programów dystrybucji naloksonu wśród osób uzależnionych z wysokim ryzykiem przedawkowania, ich rodzin i znajomych. Przedstawiony opis przypadku wykazuje, że połączenie buprenorfiny z naloksonem może być stosowane w przypadku wystąpienia przedawkowania heroiny.		
Produkt łączony buprenorfina/nalokson; [161] Edwards et al. 2014			
Badanie opisowe, bez grupy kontrolnej, opis przypadku, przeprowadzone w 1 ośrodku klinicznym na terenie Stanów Zjednoczonych, którego celem była ocena wpływu leczenia uzależnienia od opioidów z zastosowaniem produktu łączonego buprenorfina/nalokson na ryzyko wystąpienia ostrego zatrzymania moczu. Podtyp badania: IVD.	Dorosły 49-letni mężczyzna uzależniony od opioidów i alkoholu, z chorobą dwubiegunową i osobowością graniczną, wielokrotnie hospitalizowany z powodu detoksyfikacji i prób samobójczych, poddany terapii substytucyjnej produktem łączonym buprenorfina/nalokson. N=1.	W ramach leczenia uzależnienia od opioidów zastosowano produkt łączony buprenorfina/nalokson w dawce początkowej 8 mg/dobę buprenorfiny, którą 2. dnia zwiększono do 12 mg/dobę (dawka produktu łączonego buprenorfina/nalokson była zgodna z zaleceniami zawartymi w ChPL Suboxone® [194]). Czas trwania badania około 4 dni.	Opis przypadku: Dorosły 49-letni mężczyzna uzależniony od opioidów i alkoholu, z chorobą dwubiegunową i osobowością graniczną, wielokrotnie hospitalizowany z powodu detoksyfikacji i prób samobójczych, został poddany terapii substytucyjnej produktem łączonym buprenorfina/nalokson. Mężczyzna od roku nadużywał opiatów, które zaczął przyjmować jako leki przeciwbólowe z powodu uszkodzenia karku. Szybko zaczął ich nadużywać uzyskując je z nielegalnych źródeł, a następnie zaczął codziennie przyjmować dożylnie heroinę w okresie około 6 miesięcy. Mężczyznę leczono terazozyną w dawce 1 mg z końcem 2010 roku, ponadto, zdiagnozowano u niego hiperlipidemię i marskość wątroby. W przeszłości 1 dzień po laparoskopowej cholecystektomii u mężczyzny wystąpiło zatrzymanie moczu, które ustąpiło samoistnie. Mężczyzna rozpoczął leczenie uzależnienia od opioidów produktem łączonym buprenorfina/nalokson po 2 tygodniach nie przyjmowania opiatów w dawce początkowej 8 mg/dobę buprenorfiny, którą 2. dnia zwiększono do 12 mg/dobę. Trzeciego dnia mężczyzna skarżył się na niemożność oddania moczu i uczucie dyskomfortu, na ostrym dyżurze opróżniono pęcherz moczowy, po czym mężczyzna opuścił ośrodek na własne życzenie. Następnego dnia mężczyzna ponownie skarżył się na niemożność oddania moczu i na ostrym dyżurze ponownie opróżniono pęcherz moczowy. Nie stwierdzono zakażenia dróg moczowych, ani nie wykazano w moczu obecności narkotyków/leków innych niż buprenorfina. Konsultacja urologa nie wykazała medycznej etiologii zatrzymania moczu. Mężczyzna od ponad 2 miesięcy otrzymywał stabilne leczenie, poza produktem łączonym buprenorfina/nalokson, dlatego

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (skuteczność kliniczna oraz profil bezpieczeństwa)
			jego przyjmowanie zostało wstrzymane i zastąpione metadonem w dawce początkowej 30 mg przez pierwszy tydzień terapii. Mężczyźnie założono cewnik, z którego korzystał bez problemów przez 1 tydzień, po tym okresie cewnik usunięto, nie stwierdzono również dalszego zatrzymania moczu.
Wnioski	Niniejszy opis przypadku wskazuje na możliwość wystąpienia zatrzymania moczu podczas terapii produktem łączonym buprenorfina/nalokson. Dotychczas nie odnotowano wielu takich przypadków, jednak są one możliwe, dlatego należy monitorować stan osoby leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson. Większość przypadków zatrzymania moczu nie wymaga dodatkowego leczenia.		
Produkt łączony buprenorfina/nalokson; [162] McCormick et al. 2013			
Badanie opisowe, bez grupy kontrolnej, opis przypadku, przeprowadzone w 1 ośrodku klinicznym na terenie Stanów Zjednoczonych, którego celem była ocena wpływu leczenia uzależnienia od opioidów i przewlekłego bólu z zastosowaniem produktu łączonego buprenorfina/nalokson na ryzyko wystąpienia rhabdomyolizy. Podtyp badania: IVD.	Dorosły 50-letni mężczyzna uzależniony od opioidów, z przewlekłym bólem i chorobą McArdle'a poddany terapii substytucyjnej produktem łączonym buprenorfina/nalokson. N=1.	W ramach leczenia uzależnienia od opioidów i przewlekłego bólu zastosowano produkt łączony buprenorfina/nalokson (brak danych dotyczących dawkowania). Czas trwania badania – brak danych.	Opis przypadku: Dorosły 50-letni mężczyzna uzależniony od opioidów, z przewlekłym bólem i chorobą McArdle'a powikłaną 2 wcześniejszymi epizodami rhabdomyolizy, poddany terapii substytucyjnej produktem łączonym buprenorfina/nalokson, zgłosił się na ostry dyżur z powodu silnego bólu uda, który pojawił się po odbyciu stosunku. Badanie lekarskie wykazało tkliwość mięśni, osłabienie biodra i kolana oraz brak czucia w lewym pośladku. Nie stwierdzono zaczerwienienia lub tkliwości skóry. Poziom kinazy kreatynowej wynosił 17,213 jednostek/L. Mężczyznę przyjęto na oddział, po 6 godzinach stwierdzono silne napięcie uda, mężczyzna dotychczas otrzymał dożylnie 12 mg hydromorfonu, który jednak nie złagodził bólu. Następnie, leczenie kontynuowano w ramach analgezji kontrolowanej przez pacjenta (ang. <i>patient-controlled analgesia</i>) z zastosowaniem hydromorfonu rozpoczętej od dawki 0,5 mg, co zmniejszyło nieco nasilenie bólu. Poziom kinazy kreatynowej wynosił 133,988 jednostek/L i w ciągu kolejnych 3 godzin wzrósł do 198,688 jednostek/L. Po 15 godzinach od zgłoszenia się na ostry dyżur, mężczyznę przeniesiono na salę operacyjną, po zabiegu zmniejszenia ciśnienia w udzie, mężczyzna odzyskał czucie i siłę w nodze, ale ból nadal był odczuwalny. W ramach analgezji kontrolowanej przez pacjenta z zastosowaniem hydromorfonu dawkę zwiększono do 0,8 mg, co zmniejszyło nasilenie bólu w ciągu 2 dni od zabiegu. Następnie hydromorfon zastąpiono oksykodonem i hydrokodonem/acetaminofenem, a zwalniając mężczyznę do domu przepisano mu hydrokodon/acetaminofen w ramach leczenia bólu. Dwa miesiące później mężczyzna ponownie zaczął stosować produkt łączony buprenorfina/nalokson i buprenorfinę w postaci plastrów.
Wnioski	Powyzszy opis przypadku wskazuje, że leczenie silnego, ostrego bólu z zastosowaniem opioidowych leków przeciwbólowych jest utrudnione przy jednoczesnym stosowaniu produktu łączonego buprenorfina/nalokson i wymaga zastosowania większych dawek. Z tego względu rozwiązaniem jest czasowe przerwanie leczenia z zastosowaniem produktu łączonego buprenorfina/nalokson i włączenie innych opioidów, przy czym należy monitorować pacjent w ciągu ≥ 72 godzin, żeby nie przedawkował leków.		
Produkt łączony buprenorfina/nalokson; [171] Chudgar et al. 2014			
Badanie opisowe, bez grupy kontrolnej, opis przypadku, przeprowadzone w 1 ośrodku klinicznym na terenie Stanów Zjednoczonych, którego celem była obserwacja wpływu leczenia uzależnienia od opioidów z zastosowaniem produktu łączonego buprenorfina/nalokson na rozwój płodu podczas ciąży. Podtyp badania: IVD.	Dorośla 23-letnia kobieta uzależniona od opioidów poddana terapii substytucyjnej produktem łączonym buprenorfina/nalokson oraz jej nowonarodzone dziecko. N=1.	W ramach leczenia uzależnienia od opioidów i przewlekłego bólu zastosowano produkt łączony buprenorfina/nalokson (12 mg/3 mg dziennie). Czas trwania badania – brak danych.	Opis przypadku: Dorośla 23-letnia kobieta uzależniona od opioidów od 17-tego roku życia, z historią uzależnień od alkoholu i narkotyków w wywiadzie rodzinnym, była leczona produktem łączonym buprenorfina/nalokson z powodu swojego uzależnienia. Pacjentka przez okres 8 ostatnich miesięcy terapii ukrywała przed osobami prowadzącymi terapię, że jest w ciąży, natomiast przed lekarzem prowadzącym ciążę ukrywała, że stosuje terapię naloksonem/buprenorfiną. Noworodek po urodzeniu wykazywał zespół abstynencyjny noworodków (ang. neonatal abstinence syndrome, NAS). Wynika NAS tuż po urodzeniu wynosił 16/45, jednakże po 29 dniach terapii z zastosowaniem metadonu, przy wypisie wynik NAS dziecka wynosił 3/45. Obecnie dziecko pozostaje w dobrym zdrowiu. Ponadto, waga urodzeniowa córki pacjentki leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson była wyższa niż średnia waga urodzeniowa noworodków urodzonych przez kobiety stosujące podczas ciąży terapię z zastosowaniem buprenorfiny i metadonu.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (skuteczność kliniczna oraz profil bezpieczeństwa)
Wnioski	<p>Powyższy opis przypadku wskazuje, że terapia buprenorfiną/naloksonem u matki prowadzi do wytworzenia zespołu abstynencyjnego noworodków u dziecka, jednakże stosowna opieka medyczna jest w stanie zapewnić powrót parametrów fizjologicznych do normy. Waga urodzeniowa córki pacjentki leczonej produktem łączonym buprenorfina/nalokson była wyższa niż średnia waga urodzeniowa noworodków urodzonych przez kobiety stosujące podczas ciąży terapię z zastosowaniem buprenorfiny i metadonu</p>		
Badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej (opisowe) - retrospektywne			
Produkt łączony buprenorfina/nalokson vs metadon w I/II linii leczenia; [147] Tanner et al. 2011			
<p>Badanie obserwacyjne, bez grupy kontrolnej, retrospektywne, opisowe, które miało na celu oszacowanie/zebranie subiektywnych wrażeń i doświadczeń pacjentów ośrodków państwowej służby zdrowia w prowincji Lanarkshire w Szkocji, którzy stosowali metadon oraz produkt leczniczy Suboxone® zawierający połączenie buprenorfiny z naloksonem w ramach programu leczenia substytucyjnego. Badanie miało charakter wywiadu, dzięki któremu możliwe było określenie preferencji wobec leczenia substytucyjnego. Zebrano dane z dwóch różnych źródeł: wywiadu przeprowadzonego wśród osób, które skutecznie zakończyły detoksyfikację za pomocą produktu leczniczego Suboxone® przepisywanego w ośrodkach służby zdrowia oraz rozmów z pacjentami ośrodków zdrowia w tym samym regionie, którzy aktualnie pozostawali w leczeniu substytucyjnym i porównywali stosowanie produktu leczniczego Suboxone® z przyjmowanym wcześniej metadonem. Podtyp badania: IVC.</p>	<p>W pierwszej fazie pytań dotyczących własnych doświadczeń w zakresie stosowania zaordynowanych preparatów w ramach leczenia uzależnienia zgodziło się wziąć udział 9 uczestników. Grupa ta składała się z 6 osób, które przyjmowały zarówno połączenie buprenorfiny z naloksonem, jak i metadon, natomiast 3 osoby otrzymywały tylko jeden z tych preparatów (w tym 2 – tylko metadon, 1 – tylko produkt łączony buprenorfina/nalokson). Pytania dotyczyły odczuć fizycznych oraz psychicznych w trakcie terapii oraz stopnia odczuwanej satysfakcji z zastosowanego leczenia. Średnia wieku w analizowanej grupie 9 osób wynosiła 35 lat (zakres: 23 – 47 lat). W trakcie przeprowadzania wywiadu, 5 osób otrzymywało metadon stosowany w średniej dobowej dawce wynoszącej 70 mL, a 5 osób otrzymywało produkt leczniczy Suboxone® ze średnią dobową dawką buprenorfiny wynoszącą 8 mg. Drugą grupę stanowiło 12 osób, u których skutecznie zmieniono wcześniejszą terapię metadonem na stosowanie produktu leczniczego Suboxone® i nadal kontynuowało leczenie.</p>	<p>Produkt leczniczy Suboxone® i/lub metadon. Średnia dawka buprenorfiny w połączeniu buprenorfiny z naloksonem wynosiła 8 mg/dobę (N=4; średnia dawka zgodna z zaleceniami w ChPL Suboxone® [194], brak danych zakresu wysokości dawek), a średnia dawka metadonu 70 mL/dobę (N=5; średnia dawka zgodna z zaleceniami w ChPL Methadone Hydrochloride Molteni® [473] i [481]), w przypadku pozostałych osób nie podano wysokości dawek leków jakimi byli leczeni.</p>	<p>Skuteczność kliniczna:</p> <p>Z grupy 6 osób, które stosowały uprzednio, zarówno metadon, jak i połączenie buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®), pięć potwierdziło preferencję wobec produktu leczniczego Suboxone® nad metadonem. Jako zalety preparatu łączonego najczęściej raportowano poczucie „jasności myśli i odczuć”, jako przeciwieństwo do odczuwanej senności i splątania podczas stosowania metadonu. Pięciu uczestników wskazało jako zaletę produktu łączonego buprenorfina/nalokson: wzrost poczucia pewności siebie, lepszego samopoczucie psychicznego i fizycznego, możliwości większego angażowania się w daną działalność oraz uczucie mniejszej stygmatyzacji. Ponadto, 4 uczestników badania odczuwało, że metadon jest tak samo uzależniający jak heroina lub odczuwali taki sam efekt działania obu tych substancji. Trzy osoby spośród 12 przyznało, że stosowało heroinę w trakcie leczenia produktem łączonym buprenorfina/nalokson. Analogicznie w grupie drugiej, 5 z 12 osób raportowało, że w czasie przyjmowania produktu łączonego buprenorfina/nalokson mieli wrażenie „jasności umysłu”, czego nie doświadczali podczas stosowania metadonu. Ponadto, zmiana programu leczenia z metadonu na produkt łączony buprenorfina/nalokson wpłynęła u uczestników badania na poprawę pewności siebie, a także zmniejszyła nasilenie uczucie stygmatyzacji przez społeczeństwo podczas realizacji recepty na produkt łączony buprenorfina/nalokson w przeciwieństwie do odczuć podczas realizacji recepty na metadon. Dwoje uczestników badania porównało działanie metadonu do heroiny. Pomimo, że uczestnicy programu odwykowego byli poinformowani o blokowaniu przez produkt łączony buprenorfinę/nalokson działania heroiny, dostępne dane wskazały, że wielu z nich nadal próbowało przyjąć narkotyk. Zmiana leczenia z metadonu na produkt łączony buprenorfina/nalokson skutkowało również większą aktywnością uczestników badania i ich angażowania się w nowe przedsięwzięcia oraz poprawą interakcji społecznych.</p> <p>Profil bezpieczeństwa:</p> <p>Nie oceniano.</p>
Wnioski	<p>Analizowani uczestnicy programów odwykowych dokonali wyraźnego rozróżnienia pomiędzy stosowaniem metadonu, pozostającego standardem w farmakologicznym leczeniu substytucyjnym uzależnień od opioidów, a stosowaniem nowego preparatu zawierającego połączenie buprenorfiny z naloksonem. Do najczęściej wskazywanych różnic na korzyść terapii za pomocą połączenia buprenorfiny z naloksonem należało „uczucie jasności umysłu i myśli”, co umożliwiała lepsze funkcjonowanie psychospołeczne w porównaniu do nadmiernej sedacji powodowanej przez metadon. Leczenie połączeniem buprenorfiny z naloksonem wiązało się również ze wzrostem pewności siebie i uczuciem mniejszej stygmatyzacji. Na tę zaletę preparatu łączonego wskazywali zarówno uczestnicy, którzy skutecznie zakończyli leczenie, jak i ci, którzy nadal kontynuowali leczenie uzależnienia.</p>		
Produkt łączony buprenorfina/nalokson w I linii leczenia; [142] Sullivan et al. 2005			

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (skuteczność kliniczna oraz profil bezpieczeństwa)
<p>Badanie retrospektywne, w którym porównywano populacje osób uzależnionych od opioidów, włączonych do randomizowanego badania klinicznego dotyczącego leczenia połączeniem buprenorfiny z naloksonem w ośrodku podstawowej opieki zdrowotnej (ang. <i>Primary Care Clinic</i>; PCC) względem osób włączonych w tym samym czasie do lokalnego programu leczenia odwykowego (ang. <i>Opioid Treatment Program</i>; OTP). W ramach niniejszego badania porównano również charakterystykę kliniczną oraz analizowane punkty końcowe w przypadku oceny efektów leczenia osób w ośrodku klinicznym, które nigdy nie przyjmowały metadonu względem osób poddanych wcześniej terapii buprenorfiną. Podtyp badania: IVC.</p>	<p>W analizie uwzględniono osoby w wieku ≥ 18 uzależnione od opioidów.</p> <p>Grupa osób włączonych do 26-tygodniowego badania klinicznego, w czasie którego stosowano preparat łączony zawierający buprenorfinę w połączeniu z naloksonem liczyła 96 osób (grupa badana). Grupę kontrolną stanowiło 94 osób rozpoczynających w tym samym czasie terapię substytucyjną za pomocą metadonu.</p>	<p>Preparat łączony zawierający buprenorfinę w połączeniu z naloksonem stosowany w grupie uczestników włączonych do randomizowanego badania klinicznego lub metadon stosowany w ramach programu leczenia uzależnienia (brak danych dotyczących wysokości dawki).</p>	<p>Skuteczność kliniczna:</p> <p>Uczestnicy włączeni do grupy badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem, jak i uczestnicy włączeni do grupy kontrolnej leczonej metadonem charakteryzowali się podobnym wiekiem, rasą oraz poziomem wykształcenia, niemniej grupa osób leczonych produktem łączonym buprenorfina/nalokson cechowała się: istotnie statystycznie większym odsetkiem mężczyzn (77% vs 55%; $p=0,002$) oraz osób z zatrudnieniem na pełny etat (46% vs 15%; $p<0,001$), mniejszym odsetkiem uczestników wcześniej leczonych metadonem (46% vs 61%; $p<0,05$), krótszym okresem czasu uzależnienia od opioidów (10 vs 15 lat (średnia); $p<0,001$), większym odsetkiem uczestników, którzy rozpoczęli stosowanie opioidów w ciągu ostatnich 1-5 lat (38% vs 15%; $p<0,001$) i mniejszy odsetkiem osób, które rozpoczęły stosowanie opioidów ponad 10 lat temu (61% vs 36%; $p<0,001$), a także mniejszą częstością podawania narkotyków drogą dożylną (44% vs 60%; $p=0,03$). Pomiędzy dwiema analizowanymi populacjami nie wykazano istotnej statystycznie ($p<0,05$) różnicy w zakresie: wieku (38 vs 37 (średnia); $p=0,35$), rasy (biała: 68% vs 69%; $p=0,83$), wykształcenia (średnie lub wyższe: 75% vs 73%; $p=0,54$), stosowania heroiny (94% vs 90%; $p=0,40$) oraz stosowania opioidów w ciągu ostatnich 6-10 (26% vs 24%; $p=0,83$) lat. W przypadku osób włączonych do badania klinicznego (grupa badana leczona produktem łączonym buprenorfina/nalokson) uczestnicy nigdy nie stosujący metadonu w ramach terapii substytucyjnej ($n=52$), w porównaniu do podgrupy uczestników leczonych wcześniej metadonem ($n=44$), charakteryzowali się: młodszym wiekiem (36 vs 41 lat; $p=0,001$), większym odsetkiem osób rasy białej (77% vs 57%; $p=0,04$), krótszym okresem czasu uzależnienia od opioidów (7 vs 14 lat; $p<0,001$), a także mniejszym odsetkiem zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu B zgłaszanego przez uczestników badania (0% vs 17%; $p=0,004$) i typu C (25% vs 61%; $p=0,002$). Pomiędzy dwiema analizowanymi populacjami nie wykazano istotnej statystycznie ($p>0,05$) różnicy w zakresie: płci (mężczyźni: 71% vs 84%; $p=0,13$), zatrudnienia na pełen etat (49% vs 43%; $p=0,60$), wykształcenia (średniego lub wyższego: 80% vs 71%; $p=0,31$), obecnego stosowania heroiny (90% vs 98%; $p=0,14$), opioidów przepisywanych na receptę (23% vs 9%; $p=0,07$), kokainy (39% vs 36%; $p=0,83$), alkoholu (54% vs 41%; $p=0,21$), częstością podawania narkotyków drogą dożylną (35% vs 54%; $p=0,07$), wcześniejszej detoksyfikacji (69% vs 75%; $p=0,51$), zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu B potwierdzonego obecnością odpowiednich przeciwciał (24% vs 31%; $p=0,48$), zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu C zgłaszanych przez uczestników badania (10% vs 19%; $p=0,24$), ukończeniem indukcji leczenia (85% vs 82%; $p=0,71$). Ponadto, przeprowadzona analiza wykazała, że okresy abstynencji od opioidów utrzymywane przez uczestników badania (negatywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów przez co najmniej 3 tygodnie (57% vs 61%; $p=0,70$) lub co najmniej 6 tygodni (36% vs 56%; $p=0,50$) oraz okres czasu, przez który wyniki testów toksykologicznych moczu były negatywne (5,8 vs 5,4 (tygodnie); $p=0,73$)) oraz odsetek uczestników kontynuujących leczenie (111 vs 122 (dni); $p=0,36$) był porównywalny w obu populacjach.</p> <p>Profil bezpieczeństwa:</p> <p>Nie oceniano.</p>
Wnioski	Wyniki przeprowadzonej analizy sugerują, że zastosowanie leczenia preparatem zawierającym połączenie buprenorfiny z naloksonem w ośrodkach podstawowej opieki zdrowotnej może być formą leczenia przeznaczoną dla innego rodzaju populacji niż w przypadku grupy osób stosujących aktualnie metadon w ramach programów odwykowych. Tym samym, leczenie oparte na preparacie zawierającym połączenie buprenorfiny z naloksonem może stworzyć możliwość skutecznej terapii substytucyjnej osobom, które nie zakwalifikowały się do programu leczenia metadonem, a także ułatwić dostęp do leczenia osobom, które niedawno rozpoczęły nadużywanie opioidów.		
Produkt łączony buprenorfina/nalokson w I linii leczenia; [143] Cunningham et al. 2008			
Badanie obserwacyjne, bez grupy	Analizowano 41 dorosłych osób	Preparat zawierający połączenie buprenorfiny	Skuteczność kliniczna:

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (skuteczność kliniczna oraz profil bezpieczeństwa)
kontrolnej, opisowe, retrospektywne przeprowadzone w oparciu o dane z rejestru medycznego 1 ośrodka klinicznego w Nowym Jorku, dotyczące 41 osób uzależnionych od opioidów i rozpoczynających terapię substytucyjną za pomocą preparatu zawierającego połączenie buprenorfiny z naloksonem. W badaniu oceniano odsetek uczestników kontynuujących leczenie przez kolejnych 90 dni trwania terapii. Podtyp badania: IVB.	uzależnionych od opioidów, które otrzymały co najmniej 1 dawkę połączenia buprenorfiny z naloksonem w okresie od listopada 2004 roku do stycznia 2007 roku w referencyjnym ośrodku.	z naloksonem. Okres leczenia wyniósł 90 dni. Leczenie indukcyjne prowadzono w 1.-3. dniu, mediana dobowej dawki buprenorfiny w analizowanym produkcie łączonym wyniosła 8 mg (zakres: 2 mg – 18 mg) 1. dnia, leczenie stabilizacyjne prowadzono w dniach 4.-7., mediana dobowej dawki buprenorfiny w analizowanym produkcie łączonym wyniosła 10 mg (zakres: 2 mg – 32 mg) 7. dnia, leczenie podtrzymujące prowadzono w dniach 8.-90., mediana dobowej dawki buprenorfiny w analizowanym produkcie łączonym wyniosła 12 mg (zakres: 1 mg – 32 mg) 90. dnia (średnia dawka zgodna z zaleceniami w ChPL Suboxone® [194], maksymalna dawka była wyższa).	W 1. dniu leczenia indukcyjnego dawka buprenorfiny w preparacie łączonym buprenorfina/nalokson wyniosła 8 mg (zakres: 2 mg – 18 mg), 73,2% uczestników badania otrzymywało buprenorfinę w analizowanym produkcie łączonym w zakresie dawek od 4 mg do 8 mg. W 7. dniu leczenia po stabilizacji mediana stosowanej dawki buprenorfiny w analizowanym połączeniu wyniosła 10 mg (zakres: 2 mg – 32 mg), a 63,2% uczestników otrzymywało buprenorfinę w zakresie od 8 mg do 16 mg. W ostatnim dniu leczenia tj. po upływie 90 dni od rozpoczęcia stosowania preparatu zawierającego połączenie buprenorfiny z naloksonem mediana dawki buprenorfiny w preparacie łączonym wyniosła 12 mg (zakres: 1 mg – 32 mg), a zakres dawki wyniósł od 8 mg do 16 mg w przypadku 68,6% uczestników. Mediana liczby wyżyć w ośrodku w fazie leczenia indukcyjnego i stabilizacyjnego (1-7 dni) wyniosła 3 (zakres: 1; 5), w fazie leczenia podtrzymującego wyniosła 6 (zakres: 0; 7). Do 90. dnia trwania badania, odsetek uczestników kontynuujących leczenie substytucyjne (ang. <i>retention rate</i>) wyniósł 70,7% (29 uczestników). Po rozpoczęciu leczenia łącznie 25 (61,0%) uczestników wykonanych miało co najmniej 1 test toksykologiczny na obecność opioidów w moczu, z czego 6 (24%) osób miało co najmniej 1 pozytywny wynik testu toksykologicznego moczu na obecność opioidów, a 16 (64%) - na obecność substancji uzależniających takich jak, m.in.: opioidy, kokaina, kanabinoidy, benzodiazepiny, barbiturany, fencyklidyna. Do najczęściej wykrywanych substancji w moczu należała kokaina (32,0%) oraz kanabinoidy (28,0%). Uczestnicy, którzy kontynuowali leczenie istotnie statystycznie częściej ($p < 0,05$) stosowali zdobyty nielegalnie metadon (37% vs 0%), a rzadziej opioidy przeciwbólowe (20,7% vs 54,6%) oraz alkohol (13,8% vs 50,0%). Profil bezpieczeństwa: Nie oceniano.
Wnioski	Wyniki badania wykazały, że zastosowanie preparatu zawierającego połączenie buprenorfiny z naloksonem u osób poddanych leczeniu substytucyjnemu w publicznym ośrodku zdrowia było skuteczne klinicznie, co odzwierciedla wysoki odsetek uczestników badania kontynuujących leczenie przez okres 90 dni i wynoszący 71%. Rodzaj substancji stosowanych przed rozpoczęciem terapii substytucyjnej wydawał się być związany ze wskaźnikami retencji tj. wysoki odsetek uczestników kontynuujących leczenie preparatem zawierającym połączenie buprenorfiny z naloksonem obserwowano w przypadku wcześniejszego stosowania metadonu, natomiast niski – z wcześniejszym przyjmowaniem opioidowych, leków przeciwbólowych i nadużywaniem alkoholu. Wśród uczestników, którym wykonywano testy toksykologiczne, u mniej niż jednej czwartej wykazano obecność opioidów w moczu. Autorzy sugerują, że obserwacje z niniejszego badania mogą pomóc lekarzom oraz administratorom ośrodków zdrowia w opracowaniu skutecznych programów odwykowych.		
Produkt łączony buprenorfina/nalokson w I linii leczenia; [144]-[145] Zah et al. 2011			
Retrospektywne badanie obserwacyjne, bez grupy kontrolnej, opisowe, w którym oceniano wpływ długotrwałej terapii produktem łączonym buprenorfina/nalokson na zasoby systemu ochrony zdrowia. Podtyp badania: IVB.	Włączeni do badania uczestnicy zostali zidentyfikowani w bazie ubezpieczeń. Pierwotnie zidentyfikowana 6 868 osób, z których 42,4% przyjmowało produkt łączony buprenorfina/nalokson w krótkim okresie czasu i zostało wykluczonych z badania. Z pozostałych 3 955 osób 1 287 kontynuowało terapię przez co najmniej 1 rok.	Połączenie buprenorfiny z naloksonem. W badaniu brak szczegółowych danych dotyczących schematu podania leku. 12 miesięcy obserwacji.	Skuteczność kliniczna: Prawdopodobieństwo kontynuowania terapii produktem łączonym buprenorfina/nalokson wyniosło 61,2%. Mediana czasu do przerwania leczenia wyniosła 20,5 miesiąca. Profil bezpieczeństwa: W badaniu nie zidentyfikowano istotnych czynników warunkujących rezygnację z rozpoczętej terapii połączeniem buprenorfiny z naloksonem, z wyjątkiem wieku rozpoczęcia terapii oraz wielkości dawki początkowej. Silniejszy związek między rezygnacją z terapii i jej kosztami odnotowano u uczestników nadal uzależnionych od narkotyków po przerwaniu leczenia. Około połowy (48%) uczestników przerywających terapię konsultowało się z lekarzem prowadzącym leczenie, zarówno przed rezygnacją z leczenia, jak i po rezygnacji.
Wnioski	Na podstawie danych przedstawionych w badaniu można wnioskować, iż ponad 60% osób, które rozpoczęły terapię uzależnienia od opioidów z zastosowaniem produktu łączonego buprenorfina/nalokson będzie ją kontynuować przez następne 12 miesięcy. Autorzy badania wykazali również, że największe ryzyko przerwania terapii dotyczy pierwszego roku leczenia i wiąże się z kosztami terapii.		
Produkt łączony buprenorfina/nalokson w II linii leczenia; [157] Simojoki et al. 2008			

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (skuteczność kliniczna oraz profil bezpieczeństwa)
<p>Badanie obserwacyjne, bez grupy kontrolnej, retrospektywne, opisowe, w którym oceniano skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo zmiany terapii substytucyjnej z buprenorfiny (produkt leczniczy Subutex®) na preparat zawierający połączenie buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) wśród osób leczonych w 5 ośrodkach klinicznych w Finlandii.</p> <p>Wybór 5 ośrodków odwykowych był przeprowadzony losowo spośród 20 ośrodków funkcjonujących w Finlandii i stosujących terapię buprenorfiną. Podtyp badania: IVB.</p>	<p>W badaniu uwzględniono dane 64 osób uzależnionych od opioidów i poddawanych leczeniu substytucyjnemu buprenorfiną.</p>	<p>Preparat zawierający połączenie buprenorfiny z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®). Początkowy okres leczenia po zmianie terapii wynosił 4 tygodnie, a okres obserwacji - 4 miesiące.</p> <p>Większość uczestników (90,6%) przyjmowało połączenie buprenorfiny z naloksonem w takiej samej dawce jak wcześniej buprenorfinę, czyli średnio 22 mg/dobę (średnia dawka zgodna z zaleceniami w ChPL Suboxone® [194], brak danych zakresu wysokości dawek).</p>	<p>Skuteczność kliniczna:</p> <p>W czasie pierwszych 4 tygodni leczenia, 1 uczestnik zrezygnował z dalszej terapii substytucyjnej, a 3 kolejnych powróciło do poprzedniej terapii buprenorfiną, w tym: 1 uczestnik z powodu wystąpienia działań niepożądanych, a 2 pozostałych z powodu niestosowania się do zaleceń lekarskich. Łącznie 60 uczestników (93,8%) kontynuowało leczenie połączeniem buprenorfiny z naloksonem przez cały okres obserwacji wynoszący 4 miesiące. W tym okresie: 7 (11,7%) osób zrezygnowało z terapii, 5 (8,3%) uczestników przeniosło się do innego ośrodka (brak danych dotyczących kontynuacji leczenia), 9 (15%) osób powróciło do wcześniejszego leczenia buprenorfiną, 13 (21,7%) osób zostało włączonych do programu leczenia metadonem, a pozostałych 26 (43,3%) osób kontynuowało leczenie połączeniem buprenorfiny z naloksonem. Do głównych przyczyn zaprzestania dalszego leczenia należały: nadużywanie produktu łączonego buprenorfina/nalokson w postaci podań dożylnych (10 uczestników), nadużywanie innych narkotyków/ leków (8 uczestników), działania niepożądane (6 uczestników) oraz niezadowolone z działania produktu łączonego buprenorfina/nalokson (5 uczestników).</p> <p>Łącznie 58 (90,6%) uczestników rozpoczęło przyjmowanie preparatu łączonego buprenorfina/nalokson z taką samą dawką buprenorfiny jaką stosowali wcześniej, średnio 22 mg/dobę. W przypadku 1 uczestnika (1,6%) dawkę buprenorfiny w produkcie łączonym buprenorfina/nalokson zwiększono w porównaniu do buprenorfiny, u 2 osób (3,1%) dawkę buprenorfiny w analizowanym produkcie łączonym zmniejszono w porównaniu do buprenorfiny, a u 3 osób (4,7%) dawkę stopniowo zmieniano podczas zamiany leków. Z grupy 60 uczestników, którzy ukończyli 4-tygodniowy okres leczenia, 53 (82,8%) uczestników przyjmowało produkt łączony buprenorfina/nalokson tylko w trakcie trwania badania, a 46 z nich (71,9%) przyjmowało lek w stałej dawce przez cały ten okres. W ciągu 4 tygodni trwania badania u 4 (6,3) uczestników dawkę zmniejszono, u 1 osoby (1,6%) dawkę zwiększono, u 2 osób (3,1%) dawkę czasowo zmieniono, a u 7 uczestników (11,0%) dawkę stopniowo zwiększono co 2-3 dni. Spośród 26 uczestników kontynuujących leczenie substytucyjne za pomocą połączenia buprenorfiny z naloksonem przez okres 4 miesięcy, 10 (38,5%) stosowało stałą dawkę leku, u 15 (57,7%) osób zmniejszono dawkę buprenorfiny w preparacie łączonym, a u 1 uczestnika (3,8%) dawka ta została zwiększona. W 1. tygodniu leczenia 7 osób, w 2. tygodniu – 3 osoby, a w 3. tygodniu – 6 osób wykazywało objawy dożylnego stosowania buprenorfiny. W ciągu 4 tygodni trwania badania nie stwierdzono dożylnego stosowania przez uczestników innych opioidów. W okresie obserwacji 4 miesięcy 10 uczestników stosowało dożylnie buprenorfinę, a 1 osoba – heroinę. Połączenie buprenorfiny z naloksonem dożylnie stosowało 4 uczestników jednorazowo, a jedna osoba 2-krotnie. Wszyscy ci uczestnicy stwierdzili, że nie odczuwali euforii oraz, że odczucia były negatywne. Ponad 60% uczestników badania stosowało się do zaleceń leczenia w ciągu 4 tygodni trwania badania. W tym czasie około połowy osób było zadowolonych z efektów leczenia połączeniem buprenorfiny z naloksonem. Uczestnicy odwiedzali ośrodki z różną częstotliwością 1-5 razy na tydzień, a zamiana leku nie wpłynęła na częstotliwość wizyt kontrolnych. Zadowolone z zamiany leków odczuwało 24 (37,5%) uczestników przez 4-tygodnie trwania badania, a 14 innych uczestników (21,9%) jedynie w pewnych okresach leczenia. Ponadto, 26/27 (96,3) osób leczonych produktem łączonym buprenorfina/nalokson przez okres 4 miesięcy było zadowolonych z efektów terapii.</p> <p>Profil bezpieczeństwa:</p> <p>W czasie 4 tygodni leczenia wystąpienie działań niepożądanych zgłaszało 32 z 64 uczestników badania poddanych terapii substytucyjnej (50,0%). Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych należały zaburzenia żołądkowo-jelitowe.</p>

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (skuteczność kliniczna oraz profil bezpieczeństwa)
			<p>Odpowiednio u 13 (20,3%) oraz 10 (15,6%) uczestników wystąpiły nudności oraz ból w obrębie żołądka i jelit. Do innych obserwowanych działań niepożądanych należały: zmęczenie (12,5%), bóle głowy (12,5%), nadmierne pocenie się (12,5%), wymioty (10,9%) oraz niestrawność (10,9%). Inne odnotowane działania niepożądane obejmowały: palpacje (6,3%), ból podbrzusza (4,7%), biegunkę (6,3%), osłabienie (3,1%), ból (6,3%), drżenie (6,3%), bezsenność (6,3), drażliwość (1,6%), wysypkę (3,1%). W czasie 4-miesięcznego okresu obserwacji, łącznie 16 (26,6%) z 60 uczestników kontynuujących terapię połączeniem buprenorfiny z naloksonem raportowało wystąpienie działań niepożądanych. W okresie tym zanotowano występowanie następujących działań niepożądanych: palpacje (4,9%), bóle podbrzusza (3,3%), bóle żołądka i jelit (4,9%), nudności (13,1%), wymioty (3,3%), osłabienie (3,3%), zmęczenie (14,8%), ból głowy (9,8), drżenie (1,6%), bezsenność (3,3%), drażliwość (4,9%), nadmierne pocenie się (4,9%), wysypka (3,3%). Z powodu wystąpienia działań niepożądanych, 1 uczestnik badania zrezygnował z dalszego przyjmowania leku w czasie 4-tygodniowego okresu leczenia, a 5 kolejnych zrezygnowało z dalszego leczenia w trakcie 4-miesięcznego okresu obserwacji. W badaniu nie raportowano żadnego przypadku zgonu ani wystąpienia ciężkich działań niepożądanych. Ponadto, nie wykazano wyraźnej korelacji pomiędzy średnią dobową dawką produktu łączonego buprenorfiny/naloksonu przyjmowaną w czasie 4 tygodni trwania badania, a występowaniem określonych działań niepożądanych.</p>
Wnioski			<p>Wyniki niniejszego badania sugerują, że u osób, u których zmieniono dotychczasową terapię wysokimi dawkami buprenorfiny (średnio 22 mg/dobę) na stosowanie połączenia buprenorfiny z naloksonem konieczne wydaje się dostosowywanie dawkowania, szczególnie w późniejszym okresie leczenia, z uwzględnieniem monitoringu występujących działań niepożądanych. Co istotne, ponad połowa uczestników badania kontynuujących przyjmowanie produktu leczniczego Suboxone® w czasie 4-miesięcznego okresu obserwacji zgłosiła chęć zmniejszenia dawki leku, co może wskazywać na związek pomiędzy występowaniem działań niepożądanych, a wyższym stężeniem buprenorfiny w surowicy krwi, co z kolei związane jest z nieco większą biodostępnością buprenorfiny w produkcie leczniczym Suboxone® niż w produkcie Subutex® po podaniu podjęzykowym. Ponadto, w badaniu wykazano, że zmiana terapii nie wpłynęła na stopień nadużywania innych opioidów wśród uczestników badania, niemniej jednak należy odnotować fakt, że w okresie obserwacji spośród 60 osób kontynuujących terapię, 5 z nich podjęło próbę nadużycia produktu leczniczego Suboxone®, jednak nie byli zadowoleni z efektów i nie podjęli próby ponownie.</p>

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



14.8. Analiza wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 31 opracowań (badań) wtórnych dotyczących zastosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie. Odnaleziono:

- 25 przeglądów systematycznych opisanych w 27 referencjach [209]-[232],
- 6 raportów HTA [233]-[238].

Charakterystyka uwzględnionych opracowań (badań) wtórnych została zaprezentowana w tabeli poniżej. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych zostało omówione w rozdziale 8 niniejszego opracowania.

Tabela 498. Charakterystyka opracowań (badań) wtórnych [209]-[236].

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
Przeglądy systematyczne				
[209] Minozzi et al. 2009, [210] Minozzi et al. 2014 (aktualizacja)	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena efektywności klinicznej leczenia podtrzymującego lub połączenia leczenia podtrzymującego z interwencją psychospołeczną w porównaniu do braku leczenia, innego leczenia farmakologicznego lub interwencji psychospołecznej u młodzieży w leczeniu uzależnienia od opiatów.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> młodzież w wieku 13-18 lat.</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> leczenie podtrzymujące (produkt łączony buprenorfina/nalokson, metadon lub LAAM) lub</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u></p> <p>Przeszukano bazy: <i>Cochrane Drugs and Alcohol Group's Register</i> (1956 – styczeń 2014), <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> (2014, Issue 1), <i>PubMed</i> (styczeń 1966 – styczeń 2014), <i>Embase</i> (styczeń 1980 – styczeń 2014), <i>CINHAL</i> (styczeń 1982 – styczeń 2014) oraz piśmiennictwo odnalezionych publikacji, konferencje naukowe (<i>Annual Scientific Meeting of the College on Problems of Drug Dependence, European College of Neuropsychopharmacology, American Psychiatric Association</i>) i skontaktowano się z badaczami w celu uzyskania informacji o danych nieopublikowanych. Włączono randomizowane badania kliniczne oraz badania kliniczne z grupą kontrolną porównujące leczenie podtrzymujące lub połączenie leczenia podtrzymującego z interwencją psychospołeczną z brakiem leczenia, placebo, innym leczeniem farmakologicznym lub interwencją psychospołeczną u młodzieży.</p> <p><u>Badania włączone:</u></p> <p><i>Badanie kliniczne z grupą kontrolną:</i> metadon vs LAAM (L-alfa-acetylmefetadon): Lehmann 1973.</p> <p><i>Badanie RCT:</i></p> <p>Produkt łączony buprenorfina/nalokson vs buprenorfina: Woody</p>	<p>W przeglądzie systematycznym uwzględniono dwa badania kliniczne. W jednym z nich porównywano efektywność kliniczną metadonu z LAAM (L-alfa-acetylmefetadon) w leczeniu podtrzymującym u młodzieży w wieku 14-21 lat. Po upływie 16 tygodni leczenia podtrzymującego, przeprowadzono detoksyfikację uczestników w trakcie trwania badania stwierdzono detoksyfikację pacjentów, ponadto, nie zanotowano działań niepożądanych. Metadon oraz LAAM stosowane w leczeniu podtrzymującym poprawiły społeczne funkcjonowanie uczestników, oceniane za pomocą kontaktów społecznych w szkole lub w pracy oraz w rodzinie. W drugim badaniu porównywano połączenie buprenorfiny z naloksonem podawane w ramach leczenia podtrzymującego z buprenorfiną stosowaną w ramach detoksyfikacji. Leczenie podtrzymujące trwające 12 tygodni okazało się istotnie statystycznie skuteczniejsze w zakresie liczby pacjentów kontynuujących terapię, ale nie w redukcji stosowanych przez nich narkotyków, w</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono badanie kliniczne Woody 2008 [41] zawarte w przeglądzie systematycznym [209]-[210], w którym stosowano połączenie buprenorfiny z naloksonem w leczeniu substytucyjnym uzależnień od opiatów, natomiast wykluczono badanie Lehmann 1973, ponieważ nie stosowano w nim wnioskowanej technologii (produkt łączony buprenorfina/nalokson).</p>

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
	połączenie leczenia podtrzymującego z interwencją psychospołeczną.	2008.	porównaniu do detoksyfikacji trwającej 2 tygodnie. Po 1 roku obserwacji mniej młodzieży stosowało narkotyki i więcej młodzieży uczestniczyło w programach leczenia uzależnień. Najczęściej występującym działaniem niepożądanym były bóle głowy. Nie zanotowano poważnych działań niepożądanych oraz rezygnacji z udziału w badaniu z powodu występowania działań niepożądanych.	
[211] Ducharme et al. 2012	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena efektywności klinicznej leczenia za pomocą połączenia buprenorfiny z naloksonem uzależnienia od opioidów.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci uzależnieni od opioidów.</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> leczenie uzależnienia od opioidów (produkt łączony buprenorfina/nalokson, buprenorfina, metadon, klonidyna).</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> Przeszukano bazy: <i>Medline</i> i <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> (lipiec 2010), z uwzględnieniem słowa kluczowego: <i>buprenorphine</i>. Włączono jedynie publikacje w języku angielskim, dotyczące badań z udziałem ludzi. Badania odnoszące się do leczenia bólu wykluczono. Włączono badania kliniczne i meta-analizy.</p> <p><u>Badania włączone:</u> <i>Meta-analizy:</i> <u>Detoksyfikacja buprenorfiną:</u> Gowing 2009. <u>Leczenie podtrzymujące:</u> buprenorfina vs placebo lub metadon: Mattick 2008 buprenorfina vs metadon: West 2000, Barnett 2001. <i>Badania kliniczne:</i> <u>Detoksyfikacja:</u> buprenorfina vs klonidyna: Ling 2005, buprenorfina vs metadon: Wang 1996, Pycha 1994, Amass 1994, Ling 2009, Katz 2009. <u>Leczenie podtrzymujące:</u> buprenorfina vs placebo: Kakko 2003</p> <p>produkt łączony buprenorfina/nalokson vs buprenorfina vs placebo: Fudala 2003 buprenorfina vs metadon: Kosten 1993, Ling 1996, Strain 1994, Strain 1996, Petitjean 2001</p> <p>produkt łączony buprenorfina/nalokson vs metadon: Kakko 2007 produkt łączony buprenorfina/nalokson: Fiellin 2006, Sullivan 2008, Sullivan 2005.</p>	Wyniki przeglądu wskazują na skuteczność buprenorfiny w leczeniu uzależnienia od opioidów. W ramach detoksyfikacji buprenorfina jest porównywalnie skuteczna co metadon oraz skuteczniejsza od klonidyny. Natomiast, w ramach leczenia podtrzymującego buprenorfina jest skuteczniejsza od placebo, ale mniej skuteczna od metadonu w zakresie liczby pacjentów kontynuujących leczenie. Jednak, połączenie buprenorfiny z naloksonem nie ustępuje w skuteczności metadonowi. Stosowanie buprenorfiny wiąże się również z mniejszym ryzykiem wystąpienia uzależnienia w porównaniu do innych opiatów. Ponadto, podawanie buprenorfiny w ramach podstawowej opieki zdrowotnej jest bezpieczne i skuteczne.	W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne, zawarte w przeglądzie systematycznym [211], w których stosowano połączenie buprenorfiny z naloksonem w leczeniu substytucyjnym uzależnień od opioidów: Fudala 2003 [1], Kakko 2007 [6], Fiellin 2006 [33] i Sullivan 2008 [34], Sullivan 2005 [142] pozostałych badań uwzględnionych w przeglądzie nie włączono do analizy, ponieważ nie dotyczyły one wnioskowanej technologii (produkt łączony buprenorfina/nalokson).
[212] Soyka et al. 2011	<p><u>Cel opracowania:</u> opracowanie wytycznych dotyczących leczenia farmakologicznego uzależnień od opioidów.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci uzależnieni od opioidów.</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> leczenie uzależnienia od opioidów (produkt łączony buprenorfina/nalokson, buprenorfina, metadon,</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> Przeszukano bazy: <i>Medline</i> i <i>Cochrane Library</i> (styczeń 2010). Włączono wytyczne, meta-analizy, przeglądy, randomizowane badania kliniczne.</p> <p><u>Opracowania (badania) wtórne:</u> <i>Przeglądy:</i> Buprenorfina: Davids i Gastpar 2004, Buprenorfina vs metadon: Pirnay 2004 Produkt łączony buprenorfina/nalokson: Orman i Keating 2009, Mammen i Bell 2009, Wesson & Smith 2010 <i>Przeglądy systematyczne:</i> Buprenorfina vs metadon vs placebo: Mattick 2003b, Connock 2007 <i>Meta-analiza:</i> Buprenorfina vs metadon vs agonści alfa2-adregericzni (detoksyfikacja):</p>	Wyniki przeglądu wskazują na skuteczność metadonu, buprenorfiny lub połączenia buprenorfiny z naloksonem w detoksyfikacji. Klonidyna i lofeksydyna są zalecane w II linii leczenia lub jako leki dodatkowe. W ramach leczenia podtrzymującego największą skuteczność wykazują metadon, buprenorfina lub połączenie buprenorfiny z naloksonem, a heroina i naltrekson są zalecane w II linii leczenia. LAAM został wycofany, a dane dotyczące skuteczności wolno uwalnianej morfiny są ograniczone. Ponadto, leczenie farmakologiczne powinno być połączone z interwencją psychospołeczną. Programy nagradzania pozytywnych zachowań oraz pewne formy terapii poznawczo-behawioralnej są szczególnie	W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne zawarte w przeglądzie systematycznym [212], w których stosowano połączenie buprenorfiny z naloksonem w leczeniu substytucyjnym uzależnień od opioidów (w postaci tabletki podjęzykowej) i w porównaniu do wybranych komparatorów: metadonu, buprenorfiny i placebo:

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
	klonidyna, lofoksydina, heroína, naltrekson).	<p>Meader 2010 <i>Wytyczne:</i> Soyka 2008a, Kleber 2007, NICE 2010 <i>Badania pierwotne:</i> Buprenorfina: Eissenberg 1997, Amass 1998, Bickel 1999, Petry 1999, Petry 2000, Greenwald 2007, Oreskovich 2005 Buprenorfina vs placebo: Kakko 2003 Buprenorfina vs klonidyna vs nalokson: Ling 2005 Buprenorfina vs metadon: Auriacombe 2001, Petitjean 2001, Seifert 2002, Walsh 1995, Strain 1994, Schottenfeld 1997, Mattick 2003a, Ling 1996 Buprenorfina vs klonidyna: Fingerhood 2001, Nigam 1993 Buprenorfina vs metadon vs klonidyna: Umbricht 2002 Buprenorfina vs metadon vs klonidyna vs lefetamina: Janiri 1994 Buprenorfina (przejście z metadonu): Levin 1997, Greenwald 2003 Buprenorfina + interwencja psychospołeczna: Galanter 2004 Produkt łączony buprenorfina/nalokson vs buprenorfina vs placebo vs hydromorfon: Amass 2000 Produkt łączony buprenorfina/nalokson vs buprenorfina (różne drogi podania leków): Alho 2007 Produkt łączony buprenorfina/nalokson (droga dożylna): Bruce 2009 Produkt łączony buprenorfina/nalokson (droga dożylna vs tabletkowa podjęzykowa): Stoller 2001 Produkt łączony buprenorfina/nalokson vs klonidyna: Ziedonis 2009 Produkt łączony buprenorfina/nalokson: Woody 2008 Produkt łączony buprenorfina/nalokson vs metadon: Kamien 2008, Kakko 2007 Produkt łączony buprenorfina/nalokson vs buprenorfina vs placebo: Fudala 2003 Produkt łączony buprenorfina/nalokson (implanty) vs placebo: Ling 2010</p>	skuteczne w terapii uzależnień od opioidów.	Fudala 2003 [1], Kamien 2008 [3], Kakko 2007 [6], Woody 2008 [41]. Pozostałych badań uwzględnionych w przeglądzie nie włączono do analizy, ponieważ nie dotyczyły one wnioskowanej technologii (produkt łączony buprenorfina/nalokson) lub była ona podawana inną drogą niż ta oceniana w niniejszym opracowaniu.
[213] Raisch et al. 2002	<p><i>Cel opracowania:</i> ocena efektywności klinicznej metod leczenia stosowanych w terapii uzależnień od opioidów. <i>Analizowana populacja:</i> pacjenci uzależnieni od opioidów. <i>Analizowana interwencja:</i> Leczenie uzależnienia od opioidów (produkt łączony buprenorfina/nalokson, buprenorfina, metadon, octan lewometadyli, naltrekson).</p>	<p><i>Kryteria włączenia badań:</i> Przeszukano bazy <i>Medline</i> i <i>Healthstar</i> (1966 – listopad 2000), uwzględniono badania kliniczne dotyczące stosowania buprenorfiny lub połączenia buprenorfiny z naloksonem w terapii uzależnienia od opioidów oraz opracowania (badania) wtórne i publikacje dotyczące leczenia i zapobiegania uzależnieniu od opioidów. <i>Badania włączone:</i> <i>Badania RCT:</i> Metadon: Sees 2000, Buprenorfina vs metadon: O'Connor 1998, Johnson 1992, Fischer 1999 Buprenorfina: Ling 1998 Buprenorfina vs placebo: Johnson 1995 Buprenorfina vs metadon vs octan lewo-α-metadyli: Johnson 2000, Buprenorfina vs morfina vs produkt łączony buprenorfina/nalokson vs nalokson vs placebo: Fudala 1998 (dożylnie), Octan lewo-α-metadyli: Eissenberg 1997 <i>Badania non-RCT:</i> Metadon: Caplehorn 1994, Perret 2000</p>	Uzależnienie od opioidów jest poważnym i kosztowym problemem medycznym i społecznym. Stosowane jest leczenie farmakologiczne wsparte terapią psychologiczną, jednak przypadki niepowodzenia leczenia są częste. W ramach zastępczej terapii uzależnienia od opioidów stosuje się metadon, buprenorfinę i octan lewometadyli (LAAM) oraz połączenie buprenorfiny z naloksonem. Badania wskazują na podobną skuteczność kliniczną połączenia buprenorfiny z naloksonem do metadonu oraz mniejsze ryzyko przedawkowania leku, słabsze właściwości uzależniające i słabsze objawy odstawienia leku. Połączenie buprenorfiny z naloksonem jest również wygodniejsze i łatwiejsze w stosowaniu dla pacjentów.	W analizie klinicznej nie uwzględniono badań klinicznych zawartych w przeglądzie systematycznym [213], ponieważ nie dotyczyły one zastosowania wnioskowanej technologii (produkt łączony buprenorfina/nalokson) w formie podjęzykowej jako produkt łączony.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
		Buprenorfina: Pickworth 1993, Fudala 1990 Buprenorfina vs placebo: Jasinski 1989, Petry 1999 i Petry 2000, Amass 1998 Buprenorfina vs nalokson vs produkt łączony buprenorfina/nalokson vs placebo: Mendelson 1996 i Mendelson 1999 (dożylnie) Nalokson: Preston 1990.		
[214] Fareed et al. 2010	<u>Cel opracowania:</u> ocena efektywności klinicznej leków (innych niż metadon) w leczeniu głodu heroinowego. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci uzależnieni od heroiny. <u>Analizowana interwencja:</u> leczenie uzależnienia od heroiny (produkt łączony buprenorfina/nalokson, buprenorfina, naltrekson, memantyna, haloperidol, rapamycyna, tetrodoksyna).	<u>Kryteria włączenia badań:</u> Przeszukano bazę PubMed (1965 – wrzesień 2009) z uwzględnieniem słów kluczowych: <i>methadone</i> i <i>carving</i> . Włączono tylko publikacje w języku angielskim. Przeszukano również piśmiennictwo odnalezionych publikacji oraz zawartość czasopism dotyczących uzależnień wymienionych w <i>Journal Citation Reports</i> (2009 rok). Wykluczono abstrakty pochodzące z medycznych konferencji naukowych oraz opisy przypadków. Włączono randomizowane i nierandomizowane oraz obserwacyjne badania kliniczne dotyczące skuteczności leków w redukcji głodu heroinowego. <u>Badania włączone:</u> <u>Badania RCT:</u> Rapamycyna: Shi 2009 Tetrodoksyna: Shi 2009 Haloperidol vs placebo: Franken 2004 Produkt łączony buprenorfina/nalokson vs buprenorfina: Fudala 2003 Buprenorfina: Ling 1998. <u>Badania non-RCT:</u> Implant zawierający buprenorfinę: White 2009 Naltrekson: Hyman 2007, Dijkstra 2007 Memantyna: Comer 2007 Buprenorfina: Greenwald 2002, Comer 2001, Greenwald 1999.	Wyniki 12 badań klinicznych włączono do przeglądu. Wskazują one na największą skuteczność kliniczną metadonu oraz buprenorfiny w terapii uzależnień od opiatów. Stosowanie buprenorfiny w dawce co najmniej 8 mg/dobę okazuje się skuteczne i praktyczne w długotrwałej terapii podtrzymującej, szczególnie w przypadku pacjentów, którzy nie mogą stosować metadonu.	W analizie klinicznej uwzględniono badanie kliniczne, zawarte w przeglądzie systematycznym [214], w którym stosowano połączenie buprenorfiny z naloksonem w leczeniu substytucyjnym uzależnień od opioidów: Fudala 2003 [1], pozostałych badań uwzględnionych w przeglądzie nie włączono do analizy, ponieważ nie dotyczyły one wnioskowanej technologii (produkt łączony buprenorfina/nalokson).
[215] Maremmi et al. 2010	<u>Cel opracowania:</u> ocena efektywności klinicznej metadonu i buprenorfiny w leczeniu uzależnienia od opioidów. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci uzależnieni od opioidów. <u>Analizowana interwencja:</u> leczenie uzależnienia od opioidów (produkt łączony buprenorfina/nalokson, buprenorfina, metadon).	<u>Kryteria włączenia badań:</u> Przeszukano bazę <i>Medline</i> oraz inne bazy (nie podano jakie). Włączono randomizowane badania kliniczne, badania z grupą kontrolną, badania kohortowe, kliniczno-kontrolne, przekrojowe, opisy przypadków. <u>Badania włączone:</u> <u>Badania RCT:</u> Buprenorfina vs metadon: Johnson 1992, Kosten 1993, Strain 1994, Ling 1996, Strain 1996, Schottenfeld 1997, Uehlinger 1998, Johnson 2000 Produkt łączony buprenorfina/nalokson: Fiellin 2006, Kamien 2008 <u>Badania non-RCT:</u> Produkt łączony buprenorfina/nalokson: Finch 2007, Fiellin 2008.	Wyniki przeglądu wskazują, że terapia podtrzymująca za pomocą metadonu lub buprenorfiny skutecznie leczy uzależnienie od opioidów. Badania kliniczne pokazują, że skuteczność kliniczna buprenorfiny lub połączenia buprenorfiny z naloksonem w postaci podjęzykowej jest podobna do metadonu, gdy stosowane są w odpowiednio wysokich dawkach, dostosowanych do potrzeb pacjentów. Metadon nadal stanowi podstawę leczenia podtrzymującego uzależnienia od opioidów, jednak schematy leczenia oparte na buprenorfynie umożliwiają dostęp do innych opcji terapeutycznych, zwłaszcza pacjentom, dla których leczenie za pomocą metadonu nie jest wskazane (ciężarne kobiety, pacjenci z poważnymi schorzeniami współistniejącymi) lub nie jest dobrze tolerowane lub istnieje ryzyko niezgodnego z zaleceniami stosowania leku. Terapia za pomocą buprenorfiny jest również bezpieczna, także z zastosowaniem większych dawek.	W analizie klinicznej uwzględniono badania kliniczne zawarte w przeglądzie systematycznym [215], w którym stosowano połączenie buprenorfiny z naloksonem w leczeniu substytucyjnym uzależnień od opioidów: Fiellin 2006 [33], 2008, Kamien 2008 [3], pozostałych badań uwzględnionych w przeglądzie nie włączono do analizy, ponieważ nie dotyczyły one wnioskowanej technologii (produkt łączony buprenorfina/nalokson), do publikacji Finch 2007 [332]

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
[216] Orman et al. 2009	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena efektywności klinicznej połączenia buprenorfiny z naloksonem w postaci tabletki podjęzykowej w leczeniu uzależnienia od opioidów u dorosłych.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci uzależnieni od opioidów.</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> leczenie uzależnienia od opioidów (produkt łączony buprenorfina/nalokson, buprenorfina, metadon, klonidyna).</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> Przeszukano bazy: <i>Medline, Embase, AdisBase</i> (1980 – marzec 2009), z uwzględnieniem słów kluczowych: <i>buprenorphine/naloxone, buprenorphine-naloxone, buprenorphine and naloxone, buprenorphine naloxone combination, buprenorphine naloxone co-administration</i>. Przeszukano również piśmiennictwo odnalezionych publikacji oraz uzyskano informacje od producenta leku dotyczące badań nieopublikowanych. Włączono badania dotyczące zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem w leczeniu uzależnienia od opioidów, włączono również badania dotyczące farmakokinetycznych i farmakodynamicznych właściwości leków.</p> <p><u>Badania włączone:</u> <i>Badania RCT:</i> Produkt łączony buprenorfina/nalokson vs buprenorfina vs placebo: Fudala 2003 Produkt łączony buprenorfina/nalokson vs metadon: Kakko 2007, Kamien 2008 Produkt łączony buprenorfina/nalokson: Fiellin 2006, Sullivan 2008, Fiellin 2008, Amass 2001, Amass 2000, Bell 2007, Ling 2009, Woody 2008 Produkt łączony buprenorfina/nalokson vs klonidyna: Ling 2005, Ziedonis 2009, Amass 2004, <i>Badania non-RCT:</i> Produkt łączony buprenorfina/nalokson: Bell 2004, Mintzer 2007, Cunningham 2008, Bringham 2007 (detoksyfikacja), Renzelli 2006 (detoksyfikacja), Collins 2007 (detoksyfikacja).</p>	<p>Połączenie buprenorfiny z naloksonem jest efektywnym klinicznie lekiem stosowanym w terapii podtrzymującej uzależnienia od opioidów, o skuteczności klinicznej porównywalnej z metadonem i lepszej od klonidyny. Połączenie buprenorfiny z naloksonem wykazuje również słabsze właściwości uzależniające w porównaniu do metadonu. Ponadto, połączenie buprenorfiny z naloksonem jest dobrze tolerowane przez pacjentów i wygodne w stosowaniu, ponieważ można je stosować rzadziej (kilka razy w tygodniu). Połączenie buprenorfiny z naloksonem stanowi nową, wartościową opcję terapeutyczną dla pacjentów uzależnionych od opioidów.</p>	<p>nie udało się dotrzeć.</p> <p>W analizie klinicznej uwzględniono badania kliniczne zawarte w przeglądzie systematycznym [216], w których stosowano połączenie buprenorfiny z naloksonem w leczeniu substytucyjnym uzależnień od opioidów: Fudala 2003 [1], Kakko 2007 [6], Kamien 2008 [3], Fiellin 2006 [33], Fiellin 2008 [39], Sullivan 2008 [34], Amass 2000 [55], Amass 2001 [52], Bell 2007 [50], Ling 2009, Wody 2008 [41], Bell 2004 [132], Mintzer 2007 [110], Cunningham 2008 [143], pozostałych badań uwzględnionych w przeglądzie nie włączono do analizy, ponieważ nie dotyczyły one wnioskowanej technologii (produkt łączony buprenorfina/nalokson).</p>
[217] Amato et al. 2008 [218] Amato et al. 2013 (aktualizacja)	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena efektywności klinicznej leczenia podtrzymującego w połączeniu z interwencją psychospołeczną w porównaniu do standardowego leczenia uzależnienia od opioidów.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> dorośli pacjenci uzależnieni od opioidów (wykluczono osoby poniżej 18 lat i kobiety w ciąży).</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> leczenie podtrzymujące (produkt łączony buprenorfina/nalokson, buprenorfina, metadon lub LAAM) w połączeniu z interwencją psychospołeczną</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> Przeszukano bazy: <i>Cochrane Drugs and Alcohol Group's Register of Trials</i> (luty 2008), <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL - The Cochrane Library issue 1, 2008)</i>, <i>MEDLINE</i> (styczeń 1966 - luty 2008), <i>EMBASE</i> (styczeń 1980 – luty 2008), <i>CINAHL</i> (styczeń 2003 - luty 2008), <i>PsycINFO</i> (styczeń 1985 - kwiecień 2003) oraz piśmiennictwo odnalezionych publikacji, rejestry badań klinicznych (<i>National Research Register; Current Controlled Trials</i> (http://www.controlled-trials.com/); <i>ClinicalTrials.gov</i>; <i>Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei Medicinali</i> (https://oss-sper-clin.agenziafarmaco.it/); <i>Trialsjournal.com</i>), konferencje naukowe i skontaktowano się z badaczami w celu uzyskania informacji o danych nieopublikowanych. Włączono randomizowane badania kliniczne z zastosowaniem leczenia podtrzymującego w połączeniu z interwencją psychospołeczną w porównaniu do standardowego leczenia uzależnienia od opioidów. Uwzględniono 28 badań klinicznych.</p> <p>W ramach aktualizacji przeglądu systematycznego przeszukano bazy: <i>Cochrane Drugs and Alcohol Group's Register of Trials</i> (czerwiec 2011), <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL - The Cochrane Library issue 6, 2011)</i>, <i>MEDLINE</i> (styczeń 1966 – czerwiec 2011), <i>EMBASE</i></p>	<p>Do przeglądu systematycznego włączono wyniki 28 badań klinicznych, a po aktualizacji w 2011 roku 35 badań klinicznych, dotyczyły one interwencji psychospołecznych (behavioralne, psychoanalityczne, doradztwo, inne) oraz farmakologicznego leczenia podtrzymującego z zastosowaniem metadonu (23 badania, po aktualizacji 28 badań), buprenorfiny (4 badania, po aktualizacji 6 badań), LAAM (L-alfa-acetylmotadol; 1 badanie, po aktualizacji bez zmian). Uzyskane wyniki wskazują, że połączenie psychospołecznej interwencji (opieka psychiatryczna, psychoterapia, doradztwo, pomoc opieki społecznej) z leczeniem farmakologicznym nie zwiększa istotnie statystycznie ($p > 0,05$) jego skuteczności klinicznej w zakresie: kontynuacji terapii przez pacjentów, redukcji stosowania przez nich opioidów, abstynencji od opioidów, stosowania się do zaleceń leczenia, ryzyka występowania objawów psychicznych, w tym depresji. Nie stwierdzono również istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w skuteczności poszczególnych interwencji</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono badania kliniczne Fiellin 2006 [33] Bickel 2008 [59], zawarte w przeglądzie systematycznym [217]-[218], w którym stosowano połączenie buprenorfiny z naloksonem w leczeniu substytucyjnym uzależnień od opioidów, pozostałych badań uwzględnionych w przeglądzie nie włączono do analizy, ponieważ nie dotyczyły one wnioskowanej technologii (produkt łączony buprenorfina/nalokson).</p>

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
	w porównaniu do standardowego leczenia uzależnienia od opioidów.	<p>(styczeń 1980 – czerwiec 2011), <i>CINAHL</i> (styczeń 2003 - czerwiec 2011), <i>PsycINFO</i> (styczeń 1985 - kwiecień 2003) oraz piśmiennictwo odnalezionych publikacji. Uwzględniono 35 badań klinicznych.</p> <p>Badania włączone: <i>Badania RCT:</i> metadon + interwencja psychospołeczna vs metadon + standardowa opieka: Abbott 1998, Abrahms 1979, Avants 2004, Brooner 2004, Hayes 2004, Hayes 2006, Luthar 2000, Magura 2007, McLellan 1993, Neufeld 2008, Peirce 2006, Petry 2005, Petry 2007, Scherbaum 2005, Silverman 2004, Woody 1983a, Woody 1983b, Woody 1985, Epstein 2009. metadon + interwencja psychospołeczna vs metadon (kontrola): Iguchi 1997, Khatami 1982, Milby 1978, Preston 2000, Rounsaville 1983, Stitzer 1992, Thornton 1987, Chawarski 2011, Czuchry 2009, Ghitza 2008. buprenorfina + interwencja psychospołeczna vs buprenorfina + standardowa opieka: Chawarski 2008, Gross 2006, Chopra 2009. buprenorfina + dezypramina + interwencja psychospołeczna vs buprenorfina + dezypramina: Kosten 2003.</p> <p>Produkt łączony buprenorfina/nalokson + interwencja psychospołeczna vs produkt łączony buprenorfina/nalokson + standardowa opieka: Fiellin 2006, Bickel 2008. LAAM + interwencja psychospołeczna vs LAAM + standardowa opieka: Oliveto 2005. Terapia farmakologiczna + interwencja psychospołeczna vs terapia farmakologiczna: Matheson 2010.</p>	<p>psychospołecznych.</p> <p>Natomiast, wyniki przeglądu systematycznego z 2008 roku wskazują, że połączona terapia zwiększa liczbę pacjentów, którzy zaprzestali stosowania opioidów oraz zwiększa prawdopodobieństwo wytrwania w abstinencji.</p> <p>Z tego względu Autorzy opracowania uważają, że farmakologicznemu leczeniu podtrzymującemu powinna towarzyszyć terapia psychospołeczna. Aktualizacja przeglądu systematycznego w 2011 roku nie wykazała powyższych korzystnych efektów interwencji psychospołecznej. Konieczne są dalsze badania w tym kierunku, tym bardziej, że uwzględnione badania kliniczne cechuje stosunkowo krótki czas trwania leczenia.</p>	
[219] Gunderson et al. 2008	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena efektywności klinicznej terapii stosowanych w ramach praktyki klinicznej leczenia uzależnienia od opioidów.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci uzależnienia od opioidów.</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> Leczenie uzależnienia od opioidów (produkt łączony buprenorfina/nalokson, buprenorfina, metadon).</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> Przeszukano bazę <i>PubMed</i> (marzec 2007) z uwzględnieniem słów kluczowych: <i>opioid dependence, treatment, buprenorphine, methadone, OBOT, maintenance, office-based, training, guidelines, overdose, predictors, comorbidity, health economics and costs</i>. Przeszukano również wycieczne oraz inne publikacje dotyczące leczenia uzależnienia od opioidów.</p> <p><u>Badania włączone:</u> <i>Opracowania (badania) wtórne:</i> Amato 2004 i 2005, Gowing 2006, Mattick 2003, Weinrich 2000, Sullivan 2004 <i>Badania RCT:</i> Metadon: Strain 1999, Kraft 1997, Fiellin 2001, Umbricht-Schneiter 1994, Batki 2002 Buprenorfina vs metadon: Schottenfeld 1997, Strain 1994, Schottenfeld 2005 Buprenorfina vs metadon vs LAAM: Johnson 2000 Buprenorfina: Montoya 2004</p> <p>Produkt łączony buprenorfina/nalokson vs buprenorfina vs placebo: Fudala 2003 <i>Badania non-RCT:</i> Buprenorfina vs metadon: Walsh 1994, Buprenorfina: Sullivan 2005, Kissin 2006, Vignau 2001, Bouchez 1998,</p>	<p>Obecnie najskuteczniejszymi opcjami terapeutycznymi w leczeniu podtrzymującym uzależnienia od opioidów są metadon oraz buprenorfina. Leczenie uzależnienia od opioidów w ramach praktyki klinicznej jest coraz powszechniejsze w porównaniu do tradycyjnych programów leczenia uzależnień. Leczenie takie jest również wygodniejsze i łatwiej dostępne dla pacjentów oraz umożliwia im uniknięcie stygmatyzacji. Leczenie uzależnienia w ramach praktyki klinicznej nie ma na celu zastąpienie tradycyjnych programów leczenia uzależnienia, ale zwiększenie dostępu i możliwości zastosowania nowych opcji terapeutycznych.</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne, zawarte w przeglądzie systematycznym [219], w których stosowano połączenie buprenorfiny z naloksonem w leczeniu substytucyjnym uzależnień od opioidów: Fudala 2003 [1], Fiellin 2006 [33], Sullivan 2005 [142], pozostałych badań uwzględnionych w przeglądzie nie włączono do analizy, ponieważ nie dotyczyły one wnioskowanej technologii (produkt łączony buprenorfina/nalokson).</p>

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
		<p>Jenkinson 2005, Lai 2006, Kintz 2001 i 2002, Galanter 2003, O'Connor 1996, Resnick 2001, Stein 2005, Stanton 2007, McLeod 2007, Alford 2007, Moatti 2000,</p> <p>Produkt łączony buprenorfina/nalokson: Alho 2007 (dożylna forma), Fiellin 2006, Stoller 2001 (domięśniowo vs podjęzykowo), Sullivan 2006</p> <p>Metadon: Stancliff 2002, Fischer 2002, Peles 2006, Torrens 1996, McLellan 1993, Keen 2000 i 2003, Gossop 1999, Strang 1998 i 2003, Novick 1991 i 1994, Novick 1988, King 2006, Merrill 2005, Brooner 1997, Broome 1999, Palepu 2006, Lucas 2006, Conway 2004, Saxon 1996, Stine 1992, Borg 1999.</p>		
[220] Boothby et al. 2007	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena efektywności klinicznej buprenorfiny w leczeniu uzależnienia od opioidów.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> dorośli pacjenci (>19 lat) uzależnieni od opioidów.</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> leczenie uzależnienia od opioidów (buprenorfina, produkt łączony buprenorfina/nalokson, metadon).</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u></p> <p>Przeszukano bazę <i>Medline</i> (nie podano w jakim okresie czasu) z uwzględnieniem publikacji w języku angielskim, z zastosowaniem słów kluczowych: <i>buprenorphine, methadon, maintenance treatment</i>. Brano pod uwagę jedynie badania kliniczne z udziałem dorosłych pacjentów (powyżej 19 roku życia).</p> <p><u>Badania włączone:</u></p> <p><u>Badania RCT:</u></p> <p>Buprenorfina vs metadon: Johnson 1992, Petitjean 2001, Mattick 2003 Buprenorfina: Ling 1998 Buprenorfina vs metadon vs LAAM: Johnson 2000</p> <p>Produkt łączony buprenorfina/nalokson vs buprenorfina vs placebo: Fudala 2003</p> <p>Produkt łączony buprenorfina/nalokson: Fiellin 2006.</p>	<p>Wyniki przeglądu wskazują, że buprenorfina stanowi atrakcyjną opcję leczenia uzależnienia od opioidów. Dane z badań klinicznych pokazują, że buprenorfina, połączenie buprenorfiny z naloksonem oraz metadon są porównywalne pod względem skuteczności klinicznej w leczeniu uzależnienia od opioidów. Ponadto, połączenie buprenorfiny z naloksonem wykazuje słabsze właściwości uzależniające. W zakresie analizy profilu bezpieczeństwa buprenorfina, połączenie buprenorfiny z naloksonem oraz metadon są również porównywalne. Dodatkowo, stosowanie buprenorfiny jest wygodne zarówno dla pacjenta, jak i dla lekarza.</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono badania kliniczne zawarte w przeglądzie systematycznym [220], w których stosowano połączenie buprenorfiny z naloksonem w leczeniu uzależnienia od opioidów: Fudala 2003 [1] i Fiellin 2006 [33], pozostałych badań uwzględnionych w przeglądzie nie włączono do analizy, ponieważ nie dotyczyły one wnioskowanej technologii (produkt łączony buprenorfina/nalokson).</p>
[221] Fiellin et al. 2004	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena efektywności klinicznej buprenorfiny i połączenia buprenorfiny z naloksonem w leczeniu uzależnienia od opioidów i opracowanie wytycznych stosowania leków.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci uzależnieni od opioidów.</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> leczenie uzależnienia od opioidów (produkt łączony buprenorfina/nalokson, buprenorfina, metadon, LAAM)</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u></p> <p>Przeszukano bazę <i>Medline</i> (nie podano w jakim okresie) z uwzględnieniem publikacji dotyczących leczenia uzależnienia od opioidów za pomocą buprenorfiny.</p> <p><u>Badania włączone:</u></p> <p><u>Badania RCT:</u></p> <p>Buprenorfina vs placebo: Johnson 1995, Kakko 2003 Buprenorfina vs metadon vs LAAM: Johnson 2000 Buprenorfina: Fiellin 2002, O'Connor 1996, 1997, 1998.</p>	<p>Wyniki przeglądu wskazują na bezpieczeństwo oraz skuteczność kliniczną buprenorfiny oraz połączenia buprenorfiny z naloksonem. Badania wskazują na redukcję liczby zgonów spowodowanych uzależnieniem od opioidów oraz występowania współistniejących schorzeń. Autorzy opracowania uważają, że korzyści zdrowotne wynikające z ich stosowania przeważają nad potencjalnym ryzykiem. Buprenorfina oraz połączenie buprenorfiny z naloksonem powinny być dostępne w ramach praktyki lekarskiej oraz do stosowania w domu, co ułatwi leczenie uzależnienia od opioidów.</p>	<p>W przeglądzie systematycznym [221], nie podano dokładnie w oparciu o jakie badania i publikacje powstały wytyczne, do analizy klinicznej nie włączono badań klinicznych, w których oceniano efektywność kliniczną buprenorfiny, ponieważ nie dotyczyły one wnioskowanej technologii (produkt łączony buprenorfina/nalokson).</p>
[222] Sung et	Cel opracowania: ocena	Kryteria włączenia badań:	Stosowanie buprenorfiny w leczeniu uzależnienia od	W analizie klinicznej

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
al. 2006	<p>efektywności klinicznej buprenorfiny stosowanej w terapii uzależnień od heroiny.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci uzależnieni od heroiny.</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> Leczenie uzależnienia od heroiny (produkt łączony buprenorfina/nalokson, buprenorfina, metadon, octan lewometadylu, klonidyna).</p>	<p>Przeszukano bazy <i>Medline</i> (1966 – luty 2005), uwzględniono badania kliniczne dotyczące stosowania buprenorfiny lub połączenia buprenorfiny z naloksonem w terapii uzależnienia od heroiny z uwzględnieniem słów kluczowych: <i>buprenorphine, heroin, opioid, addiction, methadone</i>. W przeglądzie wzięto również pod uwagę meta-analizy i informacje zawarte w charakterystyce produktu leczniczego.</p> <p><u>Badania włączone:</u> <i>Meta-analizy:</i> buprenorfina vs placebo vs metadon: Mattick 2003 buprenorfina vs metadon vs klonidyna vs lofeksydyna: Gowing 2005</p> <p><i>Badania non-RCT:</i> Produkt łączony buprenorfina/nalokson: Sullivan 2005 <i>Opisy przypadków:</i> buprenorfina stosowana z benzodiazepinami: Reynaud 1998.</p>	<p>heroiny jest korzystne dla pacjentów. Buprenorfina stosowana w ramach leczenia podtrzymującego jest porównywalnie efektywna klinicznie co metadon.</p> <p>Natomiast, buprenorfina stosowana w ramach detoksyfikacji jest skuteczniejsza od klonidyny w kontrolowaniu objawów odstawienia i skuteczniej zmniejsza nasilenie objawów odstawienia w porównaniu z metadonem. Stosowanie buprenorfiny jest również łatwiejsze i wygodniejsze dla pacjentów. Jej działanie jest długotrwałe, a dodanie naloksonu zapobiega przyjmowaniu narkotyków drogą dożylną. Właściwości agonistyczne buprenorfiny zapobiegają występowaniu ciężkich działań niepożądanych, przedawkowaniu i występowaniu objawów odstawienia.</p>	<p>uwzględniono badanie Sullivan 2005 [142], w którym stosowano połączenie buprenorfiny z naloksonem w leczeniu uzależnienia od opioidów, pozostałych publikacji, zawartych w przeglądzie systematycznym [222] nie uwzględniono, ponieważ nie dotyczyły one zastosowania wnioskowanej technologii (produkt łączony buprenorfina/nalokson) w formie podjęzykowej jako produkt łączony.</p>
[223] Boatwright 2002	<p><u>Cel opracowania:</u> przedstawienia analizy danych DATA (<i>Drug Addiction Treatment</i>) i ich wpływ na praktykę farmaceutyczną.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci uzależnieni od opioidów.</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> Leczenie uzależnienia od opioidów połączeniem buprenorfiny z naloksonem.</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> Przeszukano bazę <i>Medline</i> (nie podano w jakim okresie czasu) z uwzględnieniem słów kluczowych: <i>methadone, buprenorphine, treatment, opioid abuse, opioid addiction</i>.</p> <p><u>Badania włączone:</u> brak danych.</p>	<p>Zatwierdzenie podjęzykowych tabletek produktu łączonego buprenorfina/nalokson w leczeniu uzależnienia od opioidów zwiększyło dostęp osób uzależnionych do leczenia. Stanowi to również wyzwanie dla farmaceutów, ich wiedzy z zakresu leczenia uzależnienia i świadomości potrzeb osób leczących się z uzależnienia.</p>	<p>Przegląd systematyczny [223] opisano w oparciu o abstrakt.</p> <p>Brak danych bibliograficznych publikacji włączonych do przeglądu.</p>
[224] Bonhomme et al. 2012	<p><u>Cel opracowania:</u> porównanie buprenorfiny lub produktu łączonego buprenorfina/nalokson z metadonem w zakresie dostępności, skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa oraz identyfikacji potrzeb osób uzależnionych lub nadużywających opioidów niezbędnych do zwiększenia skuteczności ocenianych leków.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci uzależnieni lub nadużywający opioidów.</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u></p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> Nie przedstawiono szczegółowych danych dotyczących kryteriów włączenia i wykluczenia odnalezionych badań klinicznych. Przeszukano następujące bazy informacji: <i>OVID, PubMed i Google Scholar</i>. Dokonano także przeglądu piśmiennictwa następującej publikacji: <i>Principles of Addiction Medicine, Third Edition</i> oraz przeszukano referencje zidentyfikowanych publikacji. W wyszukiwaniu użyto następujących słów kluczowych: <i>methadone, buprenorphine, buprenorphine-naloxone, opioid, opiate</i>.</p> <p><u>Badania włączone:</u> <u>badania RCT:</u> standardowa terapia vs zintensyfikowana terapia: Jamison 2010, buprenorfina/nalokson w różnych schematach terapeutycznych: Weiss 2007, <u>badania non-RCT:</u> buprenorfina/nalokson: Lee 2009, Alho 2007, Andrews 2009, buprenorfina vs metadon: Maremmanni 2007, Alford 2006, Jones 2010, Kakko 2008, Reed 2007, Bell 2009, Verrando 2005, Al-Gommer 2007, Bell</p>	<p>Wyniki przeprowadzonego przeglądu systematycznego wykazały zarówno zalety jak i wady terapii buprenorfiną lub produktem łączonym buprenorfina/nalokson oraz metadonem. Autorzy opracowania uważają za mało prawdopodobne, aby całkowicie jeden lek mógł zastąpić lub wyprzeć z rynku drugi. Prawidłowe stosowanie obu leków może pomóc odpowiednio wybranym pacjentom uniknąć nielegalnego przyjmowania opioidów, poprawiając jednocześnie stan ich zdrowia psychicznego i jakość życia. Decyzja, które leczenie jest wskazane buprenorfiną lub produktem łączonym buprenorfina/nalokson czy metadonem musi zostać podjęta w oparciu o historię uzależnienia, cechy osobiste, sytuację życiową oraz z uwzględnieniem początkowych reakcji terapeutycznych danej osoby. Ponadto, personel medyczny pracujący w placówkach podstawowej opieki zdrowotnej powinien być odpowiednio wyszkolony w zakresie udzielania pomocy osobom uzależnionym lub</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono badania kliniczne Lee 2009 [101], zawarte w przeglądzie systematycznym [224], w którym stosowano połączenie buprenorfiny z naloksonem w leczeniu substytucyjnym uzależnień od opioidów, pozostałych badań uwzględnionych w przeglądzie nie włączono do analizy, ponieważ nie dotyczyły one wnioskowanej interwencji (buprenorfina/nalokson) lub dotyczyły innych punktów</p>

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
	leczenie uzależnienia od opioidów (produkt łączony buprenorfina/nalokson, buprenorfina, metadon).	2009, Schottenfeld 1997, Schottenfeld 2005, Simoens 2005, buprenorfina: Barry 2009, Soehler 2010, Pelissier-Alicot 2010, Fanello 2006, Barry 2009.	nadużywającym opioidów oraz innych substancji odurzających, zarówno w odniesieniu do ich stanu zdrowia fizycznego i psychicznego. Autorzy wysuwają wniosek, iż umożliwienie terapii uzależnień w placówkach pierwszego kontaktu, a nie jedynie w klinikach specjalistycznych, ułatwiłoby zainteresowanym dostęp do skutecznych terapii uzależnienia.	końcowych.
[225] Colson et al. 2012	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena przydatności antagonistów opioidowych oraz agonistów częściowych w zapobieganiu rozwoju tolerancji na opioidy oraz w leczeniu uzależnienia, detoksyfikacji i ich wpływu na ryzyko wystąpienia objawów odstawienia.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci uzależnieni od opioidów.</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> leczenie uzależnienia od opioidów (produkt łączony buprenorfina/nalokson, buprenorfina, nalokson, metadon).</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> Wyszukiwanie przeprowadzono w następujących bazach informacji: <i>PubMed, EMBASE, BioMed i Cochrane Library</i>. Wyszukiwaniem objęto okres pomiędzy 2008 a 2010 rokiem. Dokonano także przeszukiwania baz producentów farmaceutycznych, Amerykańskiej Agencji do spraw Żywności i Leków (FDA), jak również doniesień z konferencji naukowych. Sprawdzono również pod tym kątem bibliografie wcześniej odnalezionych publikacji.</p> <p>Do opracowania włączono przeglądy systematyczne i opisowe oraz badania prospektywne i retrospektywne. Nie przedstawiono jednak szczegółowych kryteriów włączenia i wykluczenia poszczególnych opracowań.</p> <p><u>Badania włączone:</u> <u>badania RCT:</u> naltrekson vs placebo: Comer 2006, naltrekson vs buprenorfina vs placebo: Schottenfeld 2008, buprenorfina vs placebo: Kakko 2003, buprenorfina vs lofeksydyna: Raistrick 2005, buprenorfina vs klonidyna: Marsch 2005, buprenorfina vs metadon vs LAAM: Johnson 2000, buprenorfina/nalokson vs klonidyna: Ziedonis 2009, Ling 2009, buprenorfina/nalokson (postać dożylna leku) vs buprenorfina: Comer 2009,</p> <p>buprenorfina/nalokson vs metadon: Kakko 2007, buprenorfina/nalokson w różnych schematach terapeutycznych: Barry 2007, Fiellin 2006, buprenorfina/nalokson vs buprenorfina vs placebo: Fudala 2003, badania non-RCT: buprenorfina: Greenwald 2003, Galanter 2004,</p>	W przeglądzie systematycznym wykazano, iż uzależnienie od opioidów, leków na receptę czy heroiny, nadal jest znaczącym problemem zdrowia publicznego. Dzięki wprowadzeniu na rynek buprenorfiny i produktu łączonego buprenorfina/nalokson terapia uzależnienia od opioidów wykroczyła poza tradycyjne ramy leczenia uzależnień i stała się dostępną dla wszystkich lekarzy. Dla lekarzy specjalistów, a zwłaszcza dla lekarzy pierwszego kontaktu, terapia uzależnień połączeniem buprenorfiny z naloksonem stało się ważnym narzędziem terapeutycznym pozwalającym na skuteczną i szybką walkę u pacjentów wykazujących problemy z nadużywaniem, a następnie z objawami uzależnienia od opioidów, które bardzo często pojawiają się w leczeniu przewlekłego bólu, jak i w trakcie nielegalnego stosowania opioidów.	W analizie klinicznej uwzględniono badania kliniczne Kakko 2007 [6], Barry 2007 [37], Fiellin 2006 [33], Fudala 2003 [1], zawarte w przeglądzie systematycznym [225], w którym stosowano połączenie buprenorfiny z naloksonem w leczeniu substytucyjnym połączeniem buprenorfiny od opioidów, pozostałych badań uwzględnionych w przeglądzie nie włączono do analizy, ponieważ nie dotyczyły one wnioskowanej interwencji (buprenorfina/nalokson) lub dotyczyły innych punktów końcowych lub komparatorów.
[226] Wong et al. 2011	<p><u>Cel opracowania:</u> podniesienie świadomości na temat występowania uzależnień od substancji odurzających u kobiet w ciąży oraz opracowanie wytycznych związanych z tym problemem niezbędnych dla sektora opieki zdrowotnej w Kanadzie.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> kobiety w ciąży uzależnione</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> Wyszukiwanie przeprowadzono w następujących bazach informacji medycznych: <i>PubMed, Medline, CINAHL i Cochrane Library</i>. Wyszukiwaniem objęto okres od 1950 roku. Początkowo wyszukiwanie zawężono do randomizowanych badań klinicznych oraz przeglądów systematycznych, a następnie rozszerzono o badania obserwacyjne. W opracowaniu uwzględniono badania, w których uczestniczyli ludzie, i które zostały opublikowane w języku angielskim. Opracowania nieopublikowane identyfikowano na stronach internetowych agencji oceny technologii medycznych oraz jej pokrewnych, w bazach zawierających wytyczne praktyki klinicznej, w rejestrach badań klinicznych oraz stronach</p>	W przeglądzie systematycznym wykazano, iż stosowanie substancji psychoaktywnych przez kobiety w okresie ciąży jest ważnym problemem zdrowia publicznego. Kobiety powinny być edukowane i informowane na temat krótko- i długo-okresowych skutków nadużywania środków odurzających, związanych zarówno ze zdrowiem ich samych, jak i dziecka. W przypadku kobiet w ciąży uzależnionych od opioidów zaleca się leczenie podtrzymujące metadonem. W przypadku braku dostępu do metadonu lub wystąpienia innych przeciwwskazań zaleca się stosowanie	W analizie klinicznej nie uwzględniono badań klinicznych zawartych w przeglądzie systematycznym [226], ponieważ nie dotyczyły one wnioskowanej interwencji (buprenorfina/nalokson).

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
	<p>od substancji psychoaktywnych. <u>Analizowana interwencja:</u> leczenie uzależnienia od substancji psychoaktywnych (buprenorfina, metadon).</p>	<p>internetowych krajowych i międzynarodowych towarzystw o specjalizacji medycznej. Dokonano także przeszukiwania bibliografii odnalezionych wcześniej publikacji. Wyniki wyszukiwania były regularnie uaktualniane do grudnia 2009 roku. <u>Włączone badania:</u> <u>badania non-RCT lub dodatkowe analizy badań RCT:</u> metadon: Giles 1989, Edelin 1988, Wilson 1981, Jones 2008, Hagopian 1996, Kandall 1997, Hulse 1997, Zelson 1973, Rahbar 1975, Malpas 1995, Brown 1998, Arlettaz 2005, McCarthy 2005, Abrahams 2007, buprenorfina: Srivastava 2006, Johnson 2003, Lacroix 2004, Resinger 1997, Schindler 2003, buprenorfina vs metadon: Lejeune 2006, Jones 2005.</p>	<p>innych preparatów oddziałujących na receptory opioidowe w tym buprenorfiny lub produktu łączonego buprenorfina/nalokson. Głównym uzasadnieniem dla stosowania buprenorfiny w leczeniu uzależnienia od opiatów w czasie ciąży są doniesienia naukowe świadczące o obniżonej częstości występowania oraz zmniejszonym nasileniu zespołu odstawienia u noworodków. Autorzy opracowania podkreślają jednak, iż istnieją ograniczone dane dotyczące długoterminowych skutków ekspozycji na buprenorfinę u noworodków. Jedynym preparatem zawierającym buprenorfinę łatwo dostępnym w Kanadzie jest Suboxone®, który jest połączeniem buprenorfiny i naloksonu. Istnieją ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania tego leku u kobiet w ciąży, dlatego też lek ten nie jest zalecany do stosowania w tej grupie pacjentek i rekomenduje się stosowanie buprenorfiny w monoterapii. Autorzy podkreślają również, iż w Kanadzie dostęp do buprenorfiny dla kobiet w okresie ciąży ograniczony jest przez specjalny program zdrowotny.</p>	
<p>[227] Rahimi-Movaghar et al. 2013</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa różnych terapii farmakologicznych stosowanych w uzależnieniu od opium (w połączeniu z lub bez programów wsparcia psychospołecznego) w porównaniu do braku interwencji, detoksyfikacji, różnych dawek tych samych leków, innych terapii farmakologicznych oraz programów wsparcia psychospołecznego. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci uzależnieni od opium. <u>Analizowana interwencja:</u> leczenie podtrzymujące uzależnienia od opium (buprenorfina/nalokson, buprenorfina, metadon, L-α-acetylmometadol, naltrekson), detoksyfikacja, programy wsparcia psychospołecznego,</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> Wyszukiwanie przeprowadzono w następujących bazach informacji: <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials (The Cochrane Library 2012, Issue 2)</i>, <i>Medline</i> (od 1966 roku), <i>EMBASE</i> (od 1974 roku), <i>CINAHL</i> (od 1982 roku), <i>PsycINFO</i> (od 1887 roku), <i>IMEMR (Index Medicus for WHO Eastern Mediterranean)</i> (od 1984 roku), <i>Iranmedex</i>, <i>Iranpsych</i>. Wyszukiwanie we wszystkich bazach prowadzono do lutego 2012, a w <i>Asian Science Citation Index</i> do marca 2012. Dodatkowo przeszukano rejestry nieopublikowanych badań klinicznych lub badań będących w toku: <i>Current Controlled Trials metaRegister of Controlled Trials (mRCT)</i>, <i>ClinicalTrials.gov register</i>, <i>CenterWatch Clinical Trials Listing Service</i>, <i>International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations (IFPMA) Clinical Trials Portal</i>. Sprawdzono również bibliografię publikacji wcześniej odnalezionych. Zdecydowano również o włączeniu istotnych materiałów konferencyjnych oraz skontaktowano się z wieloma badaczami z Chin, Indii, Iranu, Pakistanu i Tajlandii w celu uzyskania informacji o prowadzonych badaniach lub uzupełnieniu brakujących danych w odnalezionych opracowaniach. Do opracowania włączono randomizowane badania kliniczne. <u>Badania włączone (RCT):</u> porównanie różnych dawek buprenorfiny: 4 mg/dobę vs 2 mg/dobę vs 1 mg/dobę; Ahmadi 2002, 8 mg/dobę vs 3 mg/dobę vs 1 mg/dobę; Ahmadi 2004, porównanie baklofenu (60 mg/dzień) z placebo po detoksyfikacji: Assadi 2003.</p>	<p>Wszystkie włączone do przeglądu systematycznego badania były randomizowanymi badaniami klinicznymi, do których włączono w sumie 870 pacjentów uzależnionych od opium, z których 843 przyjmowało buprenorfinę w różnych dawkach, 13 - baklofen, a 14 - placebo. Nie zidentyfikowano badań klinicznych spełniających kryteria włączenia, w których zastosowano leczenie: produktem łączonym buprenorfina/nalokson, metadon, L-α-acetylmometadol, naltrekson. W niniejszym opracowaniu wykazano, iż zastosowanie wyższej dawki buprenorfiny istotnie statystycznie ($p < 0,05$) zwiększało prawdopodobieństwo kontynuowania terapii substytucyjnej przez uczestników uzależnionych od opium. W badaniu Ahmadi 2002 nie odnotowano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) działań niepożądanych związanych z buprenorfiną, natomiast w badaniu Ahmadi 2004 nie analizowano profilu bezpieczeństwa badanej interwencji. W badaniu, w którym oceniano skuteczność kliniczną baklofenu wykazano nieznaczne różnice pomiędzy obiema interwencjami, jednak okazały się one nieistotne statystycznie ($p > 0,05$). Autorzy opracowania stwierdzili, iż wyniki trzech włączonych do analizy randomizowanych badań klinicznych nie są wystarczające do zredagowania jednoznacznych wniosków dotyczących skuteczności poszczególnych farmakoterapii</p>	<p>W analizie klinicznej nie uwzględniono badań klinicznych zawartych w przeglądzie systematycznym [227], ponieważ nie dotyczyły one wnioskowanej interwencji (buprenorfina/nalokson).</p>

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfina oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
	brak terapii lub placebo.		w populacji pacjentów uzależnionych od opium.	
[228] Perry et al. 2013	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności farmakoterapii u osób skazanych uzależnionych od narkotyków w redukcji spożycia narkotyków i wchodzenia w konflikt z prawem.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> osoby uzależnione od narkotyków i wchodzące w konflikt z prawem.</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> buprenorfina, produkt łączony buprenorfina/nalokson, metadon, naltrekson, diamorfina, farmakoterapia w połączeniu z psychoterapią.</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> Przeszukano bazy: <i>Medline</i> (1966 – marzec 2013 roku), <i>Embase</i> (1980 – marzec 2013 roku), <i>CENTRAL</i> (1980 – marzec 2013 roku), <i>PsycINFO</i> (1978 – marzec 2013 roku), <i>Pascal</i> (1973 – listopad 2004 roku), <i>SciSearch</i> (1974 – marzec 2013 roku), <i>Social SciSearch</i> (1972 – marzec 2013 roku), <i>ASSIA</i> (1987 – marzec 2013 roku), <i>Wilson Applied Science and Technology Abstracts</i> (1983 – październik 2004 roku), <i>Inside Conferences</i> (1993 – listopad 2004 roku), <i>Dissertation Abstracts</i> (1961– październik 2004 roku), <i>NTIS</i> (1964 – marzec 2013 roku), <i>Sociological Abstracts</i> (1963 – marzec 2013 roku), <i>HMIC</i> (do marzec 2013 roku), <i>PAIS</i> (1972 – marzec 2013 roku), <i>SIGLE</i> (1980 – czerwiec 2004 roku), <i>Criminal Justice Abstracts</i> (1968 – marzec 2013 roku), <i>LILACS</i> (2004 – marzec 2013 roku), <i>National Research Register</i> (marzec 2004 roku), <i>Current Controlled Trials</i> (grudzień 2009 roku), <i>Drugscope</i> (luty 2004), <i>SPECTR</i> (marzec 2004), strony internetowe: <i>Home Office National Institute of Drug Abuse (NIDA)</i>, <i>European Association of Libraries and Information Services on Alcohol and Other Drugs (ELISAD)</i>, <i>OMNI</i> (http://www.omni.ac.uk), bazy przeszukano do listopada 2011 roku. Uwzględniono randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność leczenia farmakologicznego w redukcji, eliminacji lub zapobieganiu działalności przestępczej wśród osób uzależnionych od narkotyków, które weszły w konflikt z prawem. W ramach badań porównywano: farmakoterapię z zastosowaniem buprenorfiny, produktu łączonego buprenorfina/nalokson, metadonu, naltreksonu, diamorfiny lub farmakoterapii w połączeniu z psychoterapią z brakiem leczenia, ograniczonym leczeniem, standardowym leczeniem, innym leczeniem. Nie stosowano limitów związanych z językiem publikacji.</p> <p><u>Badania włączone:</u> <u>Badania RCT:</u> metadon vs brak leczenia farmakologicznego i/lub poradnictwo: Dole 1969, Dolan 2003, Bayanzadeh 2004, Kinlock 2005, Kinlock 2007, metadon vs buprenorfina: Lobmann 2007, metadon vs produkt łączony buprenorfina/nalokson: Magura 2009, naltrekson vs metadon: Lobmaier 2010, naltrekson vs vs brak leczenia farmakologicznego i/lub poradnictwo: Cornish 1997, Coviello 2010, buprenorfina vs placebo: Cropsey 2011.</p>	<p>W przeglądzie systematycznym uwzględniono 11 badań klinicznych, w których porównano skuteczność leczenia z zastosowaniem metadonu, buprenorfiny i naltreksonu z inną farmakoterapią lub psychoterapią. Wyniki przeglądu wskazują na istotnie statystycznie większą skuteczność farmakoterapii w redukcji spożycia narkotyków (3 badania) oraz ponownego wchodzenia w konflikt z prawem - skazania na karę więzienia (3 badania). Wszystkie analizowane leki (buprenorfina, metadon, naltrekson) okazały się skuteczniejsze od leczenia niefarmakologicznego, natomiast, porównywane opcje farmakologiczne okazały się podobnie skuteczne. Podsumowując, leczenie farmakologiczne osób uzależnionych od narkotyków i wchodzących w konflikt z prawem jest skuteczne w zakresie redukcji stosowania narkotyków oraz zmniejszenia ryzyka kolejnego złamania prawa. Przy czym, wyniki odnoszą się głównie do populacji dorosłych mężczyzn, a ograniczenia związane z metodyką badań wskazują na ostrożność w interpretacji wyników.</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono badanie Magura 2009 [7] zawarte w przeglądzie systematycznym [228], w którym stosowano połączenie buprenorfiny z naloksonem w leczeniu substytucyjnym uzależnień od opiatów, natomiast wykluczono pozostałe badania, ponieważ nie stosowano w nich wnioskowanej technologii (produkt łączony buprenorfina/nalokson).</p>
[229] Soyka 2013	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena ryzyka zatrucia u dzieci spowodowanego buprenorfiną lub produktem łączonym buprenorfina/nalokson.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> dzieci i młodzież.</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> Buprenorfina, produkt łączony</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> Przeszukano bazę <i>Medline/PubMed</i> (brak danych w jakim okresie) w celu identyfikacji danych dotyczących ryzyka zatrucia u dzieci spowodowanego buprenorfiną lub produktem łączonym buprenorfina/nalokson.</p> <p><u>Badania włączone:</u> <u>Badania RCT:</u> leczenie podtrzymujące: produkt łączony buprenorfina/nalokson: Kamien 2008, Lintzeris 2013,</p>	<p>Wyniki przeglądu wskazują, że ryzyko zatrucia u dzieci spowodowanego buprenorfiną lub produktem łączonym buprenorfina/nalokson jest znaczące ze względu na coraz częstsze stosowanie leków w warunkach domowych, gdzie dzieci mają do nich dostęp. W ostatnich latach odnotowuje się coraz częstsze zgłoszenia na ostry dyżur dzieci poniżej 6 lat, które uległy zatruciu lekami. Objawy zatrucia u dzieci są podobne do tych obserwowanych u dorosłych. Przypadki śmiertelne są bardzo rzadkie,</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono badania Kamien 2008 [3], Lintzeris 2013 [99], Larance 2011 [106], Degenhardt 2009 [105], Bazazi 2011 [102] zawarte w przeglądzie systematycznym [229], w których stosowano</p>

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
	buprenorfina/nalokson.	buprenorfina vs placebo: Kakko 2003, buprenorfina vs metadon: Soyka 2008, Mattick 2003. <i>Badania non-RCT:</i> produkt łączony buprenorfina /nalokson: Larance 2011, Degenhardt 2009, Bazazi 2011, buprenorfina vs metadon: Maremmi 2010, Wittechen 2008.	ponieważ nalokson jest skuteczny również u dzieci, redukując efekty zatrucia. Ponadto, nowe formy leków np. produkt łączony buprenorfiny/nalokson w postaci filmu, mogą zmniejszyć w przyszłości ryzyko zatrucia u dzieci.	połączenie buprenorfiny z naloksonem w leczeniu substytucyjnym uzależnień od opiatów, natomiast pozostałe badania wykluczone, ponieważ nie uwzględniono w nich wnioskowanej technologii (produkt łączony buprenorfina/nalokson).
[230] Soyka 2013	<u>Cel opracowania:</u> ocena wpływu leczenia z zastosowaniem buprenorfiny lub produktu łączonego buprenorfina/nalokson u kobiet w ciąży uzależnionych od opioidów. <u>Analizowana populacja:</u> kobiety w ciąży uzależnione od opioidów. <u>Analizowana interwencja:</u> Buprenorfina, produkt łączony buprenorfina/nalokson.	<u>Kryteria włączenia badań:</u> Przeszukano bazę <i>Medline/PubMed</i> i strony internetowe <i>National Institute of Drug Abuse (NIDA)</i> oraz <i>European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA)</i> (brak danych w jakim okresie) w celu identyfikacji danych dotyczących wpływu leczenia buprenorfiną lub produktem łączonym buprenorfina/nalokson u kobiet w ciąży uzależnionych od opioidów. Uwzględniono publikacje w języku angielskim lub niemiecki lub z abstraktem w języku angielskim. <u>Badania włączone:</u> <i>Badania RCT:</i> buprenorfina vs metadon: Fisher 2006, Jones 2010, Jones 2005, Simmat-Durand 2009, Binder 2008, buprenorfina: Kraft 2011. <i>Badania non-RCT:</i> buprenorfina: Hytinantti 2008, Kahila 2008, Schindler 2003, Kakko 2008, Brulet 2007, buprenorfina vs metadon: Lacroix 2011, Well-Strand 2013, Blandthorn 2011, Przegląd: produkt łączony buprenorfina/nalokson vs buprenorfina vs metadon: Lund 2013.	Wyniki przeglądu wskazują, że leczenie uzależnienia od opioidów z zastosowaniem buprenorfiny jest rekomendowane u kobiet w ciąży, jeśli jest dobrze tolerowane. Buprenorfina i jej metabolity w niewielkim stopniu przenikają przez łożysko oraz do mleka matki. Ryzyko wystąpienia zespołu abstynencyjnego u noworodków jest powszechne, ale podobne w przypadku buprenorfiny i metadonu. Nowsze dane wskazują, że buprenorfina może wywoływać w mniejszym stopniu objawy odstawienia. Dotychczas jest niewiele danych dotyczących wpływu leczenia uzależnienia od opioidów z zastosowaniem produktu łączonego buprenorfina/nalokson u kobiet w ciąży, dlatego zaleca się zmianę leczenia na buprenorfinę w monoterapii. Podsumowując, najnowsze wyniki wskazują, że buprenorfina jest najlepszą opcją leczenia w I linii uzależnienia od opioidów u kobiet w ciąży.	W analizie klinicznej nie uwzględniono badań zawartych w przeglądzie systematycznym [230], ponieważ nie stosowano w nich wnioskowanej technologii (produkt łączony buprenorfina/nalokson), a w przeglądzie Lund 2013 uwzględniono produkt łączony w postaci filmu.
[231] Mauger et al. 2014	<u>Cel opracowania:</u> ocena efektywności leczenia uzależnienia od opioidów z zastosowaniem produktu łączonego buprenorfina/nalokson. <u>Analizowana populacja:</u> dorośli osoby uzależnione od opioidów. <u>Analizowana interwencja:</u> produkt łączony buprenorfina/nalokson.	<u>Kryteria włączenia badań:</u> Przeszukano bazy: <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> i <i>Medline</i> w okresie do czerwca 2013 roku. Uwzględniono badania opublikowane w języku angielskim i dotyczące leczenia uzależnienia od opioidów u ludzi z zastosowaniem buprenorfiny. Do przeglądu włączono badania randomizowane, przeglądy systematyczne, meta-analizy i wytyczne leczenia opublikowane przez <i>Center for Substance Abuse Treatment, the Royal Australian College of Physicians, the Centre for Addiction and Mental Health, the Community Care Behavioral Health Organization, the American Society of Addiction Medicine</i> i <i>WHO</i> . <u>Badania włączone:</u> <i>Badania RCT:</i> leczenie podtrzymujące: buprenorfina: Ling 1998, buprenorfina vs metadon: Ahmadi 2003, Fareed 2012 produkt łączony buprenorfina/nalokson vs metadon: Kakko	Wyniki przeglądu systematycznego wskazują na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu łączonego buprenorfina/nalokson w leczeniu uzależnienia od opioidów. Produkt łączony skutecznie redukuje głód narkotykowy, objawy odstawienia i pozwala osiągnąć abstynencję od opioidów. Ponadto, jest to jedyny lek stosowany w ramach terapii uzależnienia w ośrodkach podstawowej opieki zdrowotnej. Dodatkowymi zaletami produktu łączonego buprenorfina/nalokson jest jego dobra tolerancja, elastyczny schemat dawkowania, który można dostosować do indywidualnych potrzeb osoby leczonej oraz niski potencjał uzależniający i umożliwiający użycie niezgodne z zleceniami.	W analizie klinicznej uwzględniono badanie Kakko 2007 [6] zawarte w przeglądzie systematycznym [231], w którym stosowano połączenie buprenorfiny z naloksonem w leczeniu substytucyjnym uzależnień od opiatów, natomiast pozostałe badania wykluczone, ponieważ nie stosowano w nich wnioskowanej technologii (produkt łączony buprenorfina/nalokson).

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
		2007.		
[232] Thomas et al. 2014	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena efektywności leczenia podtrzymującego uzależnienia od opioidów z zastosowaniem buprenorfiny w porównaniu z metadonem.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> dorośle osoby uzależnione od opioidów.</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> produkt łączony buprenorfina/nalokson, buprenorfina, metadon.</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> Przeszukano bazy: PubMed, PsycINFO, Applied Social Sciences Index and Abstracts, Sociological Abstracts, Social Services Abstracts, Published International Literature on Traumatic Stress. Zidentyfikowano meta-analizy, przeglądy, wytyczne leczenia i badania kliniczne opublikowane okresie od 1995 roku do 2012 roku w języku angielskim. Przeszukano również piśmiennictwo włączonych publikacji. Spośród badań klinicznych uwzględniono przede wszystkim badania randomizowane, które uzupełniono o badania obserwacyjne. Badania zawierały wyniki dotyczące oceny efektywności leczenia podtrzymującego uzależnienia od opioidów z zastosowaniem buprenorfiny w porównaniu do metadonu.</p> <p><u>Badania włączone:</u> <u>Badania RCT:</u> buprenorfina vs placebo: Johnson 1995, O'Connor 1998, Kakko 2003, Ling 2010, buprenorfina vs metadon: Ling 1996, Jones 2005, Fisher 2006, Jones 2010, Coyle 2012, buprenorfina vs metadon vs octan lewometadylu: Johnson 2000, buprenorfina: Ling 1998, Moore 2012, produkt łączony buprenorfina/nalokson vs placebo: Fudala 2003, produkt łączony buprenorfina/nalokson vs metadon: Kakko 2007, produkt łączony buprenorfina/nalokson: Lucas 2010, Weiss 2011, produkt łączony buprenorfina/nalokson vs buprenorfina: Comer 2010. <u>Badanie non-RCT:</u> produkt łączony buprenorfina/nalokson: Bazazi 2011. buprenorfina vs metadon: Pritham 2012.</p>	<p>W ramach przeglądu uwzględniono 17 badań RCT i badania non-RCT. Wyniki przeglądu wskazują na skuteczność leczenia podtrzymującego uzależnienia od opioidów z zastosowaniem buprenorfiny w porównaniu z metadonem w zakresie dużego odsetka osób kontynuujących leczenie (retencja) i rezygnujących ze stosowania opioidów. W przypadku stosowania innych od opioidów substancji uzależniających wyniki są niejednoznaczne, aczkolwiek wskazują na pozytywny trend w kierunku redukcji ich stosowania. Uzupełnienie leczenia farmakologicznego psychoterapią dodatkowo poprawia wyniki uzyskiwane przez osoby leczone, przy czym wyniki w badaniach są zróżnicowane, co może się wiązać z zastosowaniem różnych rodzajów terapii psychospołecznej. Wyniki porównania z metadonem wskazują na podobną skuteczność buprenorfiny w zakresie leczenia uzależnienia od opioidów. Ponadto, profil bezpieczeństwa buprenorfiny jest nieco lepszy niż metadonu, dodatkowo zaletą buprenorfiny jest jej stosowanie w ramach leczenia w ośrodkach podstawowej opieki zdrowotnej, podczas gdy leczenie metadonem stosowane jest zwykle w ramach specjalnych programów. Zarówno, buprenorfina, jak i metadon mogą być stosowane przez ciężarne kobiety, zmniejszając ryzyko przyjmowania przez nie narkotyków.</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono badania Fudala 2003 [1], Kakko 2007 [6], Lucas 2010 [82], Weiss 2011 [21], Bazazi 2011 [102] zawarte w przeglądzie systematycznym [232], w których stosowano połączenie buprenorfiny z naloksonem w leczeniu substytucyjnym uzależnień od opiatów, natomiast pozostałe badania wykluczono, ponieważ nie stosowano w nich wnioskowanej technologii (produkt łączony buprenorfina/nalokson), a w badaniu Comer 2011 stosowano dożylne postaci leków.</p>
[247] Hedrich et al. 2012	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena efektywności leczenia podtrzymującego uzależnienia od opioidów wśród więźniów.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> dorośle osoby uzależnione od opioidów (więźniowie zakładów karnych).</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> produkt łączony buprenorfina/nalokson, buprenorfina, metadon, acetylotetadol.</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> Przeszukano bazy: elektroniczne bazy danych (brak szczegółowych danych). Badania opublikowane okresie do stycznia 2011 roku. Przeszukano również piśmiennictwo włączonych publikacji. Spośród badań klinicznych uwzględniono przede wszystkim badania randomizowane, które uzupełniono o badania obserwacyjne.</p> <p><u>Badania włączone:</u> Dotyczące produktu łączonego buprenorfina/nalokson: Garcia 2007, Magura 2009.</p>	<p>W ramach przeglądu uwzględniono 21 opisanych w 27 referencjach, z czego 6 badań było badaniami RCT, a pozostałe 15 badaniami obserwacyjnymi. Wyniki przeglądu dotyczą głównie zastosowania metadonu w terapii leczenia uzależnień od opioidów w warunkach więziennych, tylko jedno z włączonych badań dotyczyło zastosowania produktu łączonego buprenorfiny/naloksonu.</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono badanie kliniczne Magura 2009 [7] buprenorfiny/naloksonu. Pozostałe z badań klinicznych uwzględnionych w przeglądzie systematycznym nie zostały uwzględnione w analizie klinicznej ponieważ nie spełniały warunków włączenia do analizy.</p>
[249] Garcia-Portilla et al. 2014	<p><u>Cel opracowania:</u> Aktualizacja i podsumowanie efektów długoterminowego stosowania terapii leczenia</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> Przeszukano bazy: Pubmed, w okresie ostatnich 10 lat.</p> <p><u>Badania włączone:</u> Dotyczące produktu łączonego buprenorfina/nalokson:</p>	<p>Analiza autorów publikacji została podzielona na trzy główne części, dotyczące poszczególnych opcji terapeutycznych w leczeniu uzależnień od opioidów: buprenorfiny, metadonu oraz heroinowej terapii</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono badanie kliniczne Curcio 2011 [111] oraz Altice 2011 [129]</p>

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
	uzależnień opioidowych. <u>Analizowana populacja:</u> dorosłe osoby uzależnione od opioidów. <u>Analizowana interwencja:</u> produkt łączony buprenorfina/nalokson, buprenorfina, metadon, heroinowa terapia zastępcza.	Curcio 2011, Parran 2010, Altice 2011, Dotyczące buprenorfiny: <u>Soeffing, 2009</u>	zastępczej. Terapia buprenorfiną okazała się być najbardziej korzystną z punktu widzenia długotrwałego leczenia przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej.	(buprenorfina/nalokson). Pozostałe z badań klinicznych uwzględnionych w przeglądzie systematycznym nie zostały uwzględnione w analizie klinicznej ponieważ nie spełniały warunków włączenia do analizy.
Protokół z przeglądu systematycznego				
[248] Dennis et al. 2014	<u>Cel opracowania:</u> Porównanie dostępnych terapii substytucyjnych w leczeniu uzależnień od opioidów. <u>Analizowana populacja:</u> dorosłe osoby uzależnione od opioidów. <u>Analizowana interwencja:</u> produkt łączony buprenorfina/nalokson, metadon, naltrekson, heroinowa terapia zastępcza.	<u>Kryteria włączenia badań:</u> Przeszukano bazy: Medline, EMBASE, PubMed, PsycINFO, Web of Science, Cochrane Library, Cochrane Clinical Trials Registry, World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform Portal, the National Institutes for Health Clinical Trials Registry. <u>Badania włączone:</u> Brak danych.	Protokół z przeglądu systematycznego omawia strategię która będzie stosowana przez autorów przeglądu w celu zrealizowania założeń analizy.	Brak danych na temat badań włączonych do przeglądu systematycznego.
Raporty HTA				
[233] AWMSG 2008	<u>Cel opracowania:</u> rekomendacja stosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci uzależnieni od opioidów. <u>Analizowana interwencja:</u> leczenie substytucyjne (produkt łączony buprenorfina/nalokson, buprenorfina, metadon).	<u>Kryteria włączenia badań:</u> Włączono badania z zastosowaniem połączenia buprenorfiny z naloksonem w terapii substytucyjnej uzależnienia od opioidów. <u>Badania włączone:</u> Badanie kliniczne porównujące produkt łączony buprenorfina/nalokson z metadonem – dane nieopublikowane, poufne. <i>Badania RCT:</i> Produkt łączony buprenorfina/nalokson vs buprenorfina vs placebo: Fudala 2003 buprenorfina vs metadon: Mattick 2003.	Połączenie buprenorfiny z naloksonem jest rekomendowane do stosowania w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów, w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego. W oparciu o wytyczne NICE terapia połączeniem buprenorfiny z naloksonem powinna być rozważona u pacjentów, którzy nie mogą otrzymać leczenia podtrzymującego za pomocą metadonu (np. z powodu jego nietolerancji). Wyniki badań wskazują, że połączenie buprenorfiny z naloksonem jest porównywalnie skuteczne co buprenorfina w redukcji głodu narkotykowego. Połączenie buprenorfiny z naloksonem jest również bezpieczna i dobrze tolerowana. Ponadto, uważa się, że ryzyko przedawkowania opioidów jest mniejsze w przy stosowaniu buprenorfiny niż metadonu.	W analizie klinicznej uwzględniono badanie kliniczne Fudala 2003 [1] zawarte w raporcie HTA [233], w którym stosowano połączenie buprenorfiny z naloksonem w leczeniu substytucyjnym uzależnień od opioidów, pozostałych badań uwzględnionych w raporcie HTA nie włączono do analizy, ponieważ nie dotyczyły one wnioskowanej technologii (produkt łączony buprenorfina/nalokson).
[234] CADTH 2008	<u>Cel opracowania:</u> rekomendacja stosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem w leczeniu uzależnienia od opioidów. <u>Analizowana populacja:</u> dorośli pacjenci uzależnieni od opioidów.	<u>Kryteria włączenia badań:</u> Nie podano jakie bazy przeszukano i w jakim okresie czasu. <u>Badania włączone:</u> Włączono 20 randomizowanych, podwójnie zamaskowanych badań klinicznych z zastosowaniem buprenorfiny lub połączenia buprenorfiny z naloksonem (2 badania) w porównaniu do metadonu lub placebo u dorosłych pacjentów uzależnionych od opioidów (brak danych bibliograficznych badań).	Agencja CEDAC rekomenduje stosowanie połączenia buprenorfiny z naloksonem w leczeniu uzależnienia od opioidów u pacjentów, u których podawanie metadonu jest przeciwwskazane (np. pacjenci z grupy ryzyka, z wydłużonym odstępem QT w badaniu EKG, z nadwrażliwością na metadon). Rekomendacja opiera się na wynikach randomizowanych badań klinicznych, które wykazały, że połączenie buprenorfiny z naloksonem jest	W raporcie HTA [234] nie podano jakie badania kliniczne włączono.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
	<u>Analizowana interwencja:</u> leczenie substytucyjne (produkt łączony buprenorfina/nalokson, buprenorfina, metadon).		efektywniejsze od placebo, ale mniej efektywne od metadonu w zakresie liczby pacjentów kontynuujących terapię uzależnienia od opioidów. Rekomendowana dawka buprenorfiny w produkcie łączonym wynosi 4 mg/dobę i można ją stopniowo zwiększać zależnie od potrzeb pacjentów do 24 mg/dobę. W badaniach klinicznych połączenie buprenorfiny z naloksonem wywoływało podobny odsetek działań niepożądanych co metadon.	
[235] FDA 2002	<u>Cel opracowania:</u> ocena efektywności klinicznej połączenia buprenorfiny z naloksonem w leczeniu uzależnienia od opioidów. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci uzależnieni od opioidów. <u>Analizowana interwencja:</u> leczenie substytucyjne (produkt łączony buprenorfina/nalokson, buprenorfina, metadon, klonidyna, LAAM).	<u>Kryteria włączenia badań:</u> Nie podano jakie bazy przeszukano i w jakim okresie czasu. <u>Badania włączone:</u> <u>Badania RCT:</u> Buprenorfina: NEPOD#06, CR92/099, CR96/008 Buprenorfina vs placebo: CR92/102 Buprenorfina vs metadon: CR88/130, CR96/005 <u>Badania non-RCT:</u> Buprenorfina: SCH 2844, 0600501, 0600503, 0600506, BRPU#9925, NEOPOD#18, BPRU#9817, BPRU#9820, NIDA#1009, NEPOD#26/27, NEPOD#10, CR97/001, CR96/010, Bupp3988, Bupp 4217, Bupp 4282, Bupp 4283, Bupp 4268, Bupp 4543, Bupp 4556 Buprenorfina vs LAAM vs metadon: NEOPOD#19, BPRU#9605, Buprenorfina vs metadon: BPRU#9938, CR96/005, CR90/069, CR90/066 Buprenorfina vs placebo: CR92/012. <u>Badania RCT:</u> Produkt łączony buprenorfina/nalokson vs metadon/lofeksydyna: 06000201 Produkt łączony buprenorfina/nalokson: CR95/002 Produkt łączony buprenorfina/nalokson vs buprenorfina vs placebo: CR96/013 i CR96/014 <u>Badania non-RCT:</u> Produkt łączony buprenorfina/nalokson: NIDA#1018 (wyniki niepełne – badanie w toku), NIDA-CTN-0003 (protokół badania), CR97/003, CR97/004 Produkt łączony buprenorfina/nalokson vs metadon: CR97/008 Produkt łączony buprenorfina/nalokson vs klonidyna: NIDA-CTN-0001 (protokół badania), NIDA-CTN-0002 (protokół badania).	Wyniki raportu HTA wskazują na skuteczność kliniczną połączenia buprenorfiny z naloksonem oraz buprenorfiny w leczeniu uzależnienia od opioidów. Profil bezpieczeństwa połączenia buprenorfiny z naloksonem oraz buprenorfiny jest porównywalny do innych opioidów. Autorzy opracowania zwracają uwagę na nieprawidłowości w próbach wątrobowych i reakcje alergiczne na buprenorfinę po jej zastosowaniu.	W analizie klinicznej uwzględniono badanie kliniczne o akronimie: CR96/013 i CR96/014 (Fudala 2003 [1]) i 06000201 (Law 2002 [94]), zawarte w raporcie HTA [235], w którym stosowano połączenie buprenorfiny z naloksonem w leczeniu substytucyjnym uzależnień od opioidów, pozostałych badań uwzględnionych w raporcie HTA nie włączono do analizy, ponieważ nie dotyczyły one wnioskowanej technologii (produkt łączony buprenorfina/nalokson) lub opublikowane były tylko protokoły lub nie zostały opublikowane.
[236] EMA 2006	<u>Cel opracowania:</u> ocena efektywności klinicznej połączenia buprenorfiny z naloksonem w leczeniu uzależnienia od opioidów. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci uzależnieni od opioidów. <u>Analizowana interwencja:</u> leczenie substytucyjne	<u>Kryteria włączenia badań:</u> Nie podano jakie bazy przeszukano i w jakim okresie czasu. <u>Badania włączone:</u> <u>Badania RCT:</u> Produkt łączony buprenorfina/nalokson vs buprenorfina vs placebo: CR96/013 i jego kontynuacja CR96-14 Produkt łączony buprenorfina/nalokson: US08, CR95/002 <u>Badania non-RCT:</u> Produkt łączony buprenorfina/nalokson: NIDA#1018 , Bupp4729, Bupp5133.	Wyniki badań wskazują na większą efektywność kliniczną połączenia buprenorfiny z naloksonem w porównaniu do placebo w leczeniu uzależnienia od opioidów. Ponadto, wykazały one, że produkt łączony buprenorfina/nalokson jest równie efektywny klinicznie co buprenorfina. Działania niepożądane były zwykle łagodne lub umiarkowane w nasileniu. Autorzy opracowania zwracają uwagę na nieprawidłowości w próbach wątrobowych oraz ryzyko spontanicznego poronienia i zespołu abstynencyjnego u noworodków będących skutkiem	W analizie klinicznej uwzględniono badanie kliniczne CR96/013 i CR96/014 (Fudala 2003 [1]) i NIDA#1018 (NCT00007527 [176], brak wyników) zawarte w raporcie HTA [236], w którym stosowano połączenie buprenorfiny z naloksonem w leczeniu

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
	(produkt łączony buprenorfina/nalokson, buprenorfina, metadon).		stosowania buprenorfiny.	substytucyjnym uzależnień od opioidów, pozostałych badań uwzględnionych w raporcie HTA nie odnaleziono na podstawie akronimów.
[237] CADTH 2013	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena efektywności leczenia uzależnienia od opioidów z zastosowaniem produktu łączonego buprenorfina/nalokson w porównaniu z metadonem.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> dorosłe osoby uzależnione od opioidów.</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> produkt łączony buprenorfina/nalokson, metadon.</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> Przeszukano bazy: <i>Ovid Medline, Ovid Embase, Pubmed, the Cochrane Library</i> (2013 Issue 10), <i>CRD</i>, oraz agencje oceny technologii medycznych: kanadyjską i większe agencje międzynarodowe, jak również strony internetowe. Uwzględniano badania kliniczne z udziałem ludzi, opublikowane w języku angielskim w okresie od 1 stycznia 2003 roku do 15 października 2013 roku, w których porównywano efektywność leczenia uzależnienia od opioidów z zastosowaniem produktu łączonego buprenorfina/nalokson z metadonem.</p> <p><u>Badania włączone:</u> <i>Badania RCT:</i> produkt łączony buprenorfina/nalokson vs metadon: Neumann 2013, Otiashvili 2013, Saxon 2013 i Hser 2013, Kamien 2008. <i>Badania non-RCT:</i> produkt łączony buprenorfina/nalokson vs metadon: McKegane 2013, Rapeli 2007.</p>	W raporcie HTA uwzględniono 4 badania RCT i 2 badania nierandomizowane. Wyniki raportu HTA wskazują na podobną efektywność produktu łączonego buprenorfina/nalokson w porównaniu z metadonem w leczeniu uzależnienia od opioidów. Obydwa leki były porównywalne w zakresie takich punktów końcowych jak: odsetek osób kontynuujących leczenie (retencja) i stosujących heroinę. Obie opcje terapeutyczne okazały się również porównywalne w zakresie ryzyka wywołania działań niepożądanych, przy czym nie wszystkie badania zawierały dane z zakresu profilu bezpieczeństwa stosowanych leków. Należy podkreślić, że uwzględnione badania kliniczne prowadzono na niewielkich populacjach, a odsetek uczestników, który ukończył leczenie i udział w badaniu był bardzo niewielki, czas trwania leczenia wynosił 3-6 miesięcy. Z powyższych względów należy zachować ostrożność przy interpretacji wyników.	W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania Neumann 2013 [17], Saxon 2013 [9] i Hser 2013 [10], Kamien 2008 [3], Otiashvili 2013 [15], McKegane 2013 [100], Rapeli 2007 [87] zawarte w raporcie HTA [237], w których stosowano połączenie buprenorfiny z naloksonem w leczeniu substytucyjnym uzależnień od opiatów.
[238] CADTH 2014	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena bezpieczeństwa leczenia uzależnienia od opioidów z zastosowaniem produktu łączonego buprenorfina/nalokson w postaci filmu lub tabletki podjęzykowej.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> dorosłe osoby uzależnione od opioidów.</p> <p><u>Analizowana interwencja:</u> produkt łączony buprenorfina/nalokson.</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> Przeszukano bazy: <i>Pubmed, the Cochrane Library</i> (2014 Issue 1), <i>CRD</i>, oraz agencje oceny technologii medycznych: kanadyjską i większe agencje międzynarodowe, jak również strony internetowe. Uwzględniano badania kliniczne z udziałem ludzi, opublikowane w języku angielskim w okresie od 1 stycznia 2009 roku do 9 stycznia 2014 roku, w których porównywano bezpieczeństwo leczenia uzależnienia od opioidów z zastosowaniem produktu łączonego buprenorfina/nalokson w postaci filmu lub tabletki podjęzykowej.</p> <p><u>Badania włączone:</u> <i>Badania RCT:</i> produkt łączony buprenorfina/nalokson: Lintzeris 2013. <i>Badania RCT:</i> produkt łączony buprenorfina/nalokson: Lavonas 2013, Strain 2011, Debelak 2013.</p>	W ramach raportu HTA zidentyfikowano 1 badanie RCT, które spełniało kryteria włączenia. Wyniki badania wskazują na porównywalną tolerancję i bezpieczeństwo stosowania produktu łączonego buprenorfina/nalokson w postaci filmu lub tabletki podjęzykowej w leczeniu uzależnienia od opioidów. Skuteczność obu form leku również była porównywalna.	W analizie uwzględniono badania Lavonas 2013 [108] i Lintzeris 2013 [99] zawarte w raporcie HTA [238], w których stosowano połączenie buprenorfiny z naloksonem w leczeniu substytucyjnym uzależnień od opiatów, natomiast pozostałe badania wykluczono, ponieważ nie stosowano w nich wnioskowanej technologii (produkt łączony buprenorfina/nalokson) w postaci tabletek podjęzykowych.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



14.9. Ocena włączonych badań klinicznych (RCT) w skali *Jadad*

Tabela 499. Ocena w skali *Jadad* dla badań: [1]-[2a], [3]-[5], [6], [7]-[8].

Numer badania [referencja]	[1]-[2a]		[3]-[5]		[6]		[7]-[8]	
	Tak/Nie	Punktacja	Tak/Nie	Punktacja	Tak/Nie	Punktacja	Tak/Nie	Punktacja
Pytanie								
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1
Czy badanie opisano jako podwójnie zamaskowane?	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1	Nie	0
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i zastosowanie właściwej metody?	Nie	0	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1
Czy dodać 1 punkt za podany opis zamaskowania i zastosowanie właściwej metody?	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1	Nie	0
Czy odjąć 1 punkt za podany opis randomizacji i niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	Nie	0	Nie	0	Tak	-1*
Czy odjąć 1 punkt za podany opis zamaskowania i niewłaściwą metodę zamaskowania?	Nie	0	Nie	0	Nie	0	Nie	0
SUMA PUNKTACJI	4		5		5		2	

* w badaniu przeprowadzono randomizację prostą, ponieważ jednak część uczestników zrandomizowanych do grupy badanej nie otrzymała leczenia, przeprowadzono dodatkowo randomizację adaptacyjną.

Tabela 500. Ocena w skali *Jadad* dla badań: [9]-[14], [15]-[16], [17]-[18].

Numer badania [referencja]	[9]-[14]		[15]-[16]		[17]-[18]	
	Tak/Nie	Punktacja	Tak/Nie	Punktacja	Tak/Nie	Punktacja
Pytanie						
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1
Czy badanie opisano jako podwójnie zamaskowane?	Nie	0	Nie	0	Nie	0
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i zastosowanie właściwej metody?	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1
Czy dodać 1 punkt za podany opis zamaskowania i zastosowanie właściwej metody?	Nie	0	Nie	0	Nie	0
Czy odjąć 1 punkt za podany opis randomizacji i niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	Nie	0	Nie	0
Czy odjąć 1 punkt za podany opis zamaskowania i niewłaściwą metodę zamaskowania?	Nie	0	Nie	0	Nie	0
SUMA PUNKTACJI	3		3		3	

Tabela 501. Ocena w skali *Jadad* dla badań: [19]-[30], [31]-[32], [33]-[40].

Numer badania [referencja]	[19]-[30]		[31]-[32]		[33]-[40]	
	Tak/Nie	Punktacja	Tak/Nie	Punktacja	Tak/Nie	Punktacja
Pytanie						
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1
Czy badanie opisano jako podwójnie zamaskowane?	Nie	0	Tak	+1	Nie	0
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i zastosowanie właściwej metody?	Tak	+1	Tak	+1	Nie	0
Czy dodać 1 punkt za podany opis zamaskowania i zastosowanie właściwej metody?	Nie	0	Tak	+1	Nie	0
Czy odjąć 1 punkt za podany opis randomizacji i niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	Nie	0	Nie	0
Czy odjąć 1 punkt za podany opis zamaskowania i niewłaściwą metodę zamaskowania?	Nie	0	Nie	0	Nie	0
SUMA PUNKTACJI	3		5		2	

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 502. Ocena w skali Jadad dla badań: [41]-[49], [50]-[51], [52]-[54], [55]-[57].

Numer badania [referencja]	[41]-[49]		[50]-[51]		[52]-[54]		[55]-[57]	
Pytanie	Tak/Nie	Punktacja	Tak/Nie	Punktacja	Tak/Nie	Punktacja	Tak/Nie	Punktacja
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1
Czy badanie opisano jako podwójnie zamaskowane?	Nie	0	Nie	0	Tak	+1	Tak	+1
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i zastosowanie właściwej metody?	Tak	+1	Tak	+1	Nie	0	Nie	0
Czy dodać 1 punkt za podany opis zamaskowania i zastosowanie właściwej metody?	Nie	0	Nie	0	Nie	0	Tak	+1
Czy odjąć 1 punkt za podany opis randomizacji i niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	Nie	0	Nie	0	Nie	0
Czy odjąć 1 punkt za podany opis zamaskowania i niewłaściwą metodę zamaskowania?	Nie	0	Nie	0	Nie	0	Nie	0
SUMA PUNKTACJI	3		3		3		4	

Tabela 503. Ocena w skali Jadad dla badań: [58], [59]-[60], [61]-[66], [67]-[68].

Numer badania [referencja]	[58]		[59]-[60]		[61]-[66]		[67]-[68]	
Pytanie	Tak/Nie	Punktacja	Tak/Nie	Punktacja	Tak/Nie	Punktacja	Tak/Nie	Punktacja
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1
Czy badanie opisano jako podwójnie zamaskowane?	Nie	0	Tak	+1	Nie	0	Nie	0
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i zastosowanie właściwej metody?	Nie	0	Nie	0	Nie	0	Tak	+1
Czy dodać 1 punkt za podany opis zamaskowania i zastosowanie właściwej metody?	Nie	0	Nie	0	Nie	0	Nie	0
Czy odjąć 1 punkt za podany opis randomizacji i niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	Nie	0	Nie	0	Nie	0
Czy odjąć 1 punkt za podany opis zamaskowania i niewłaściwą metodę zamaskowania?	Nie	0	Nie	0	Nie	0	Nie	0
SUMA PUNKTACJI	2		3		2		3	

Tabela 504. Ocena w skali Jadad dla badań: [69]-[71], [72]-[74], [75]-[76], [77]-[78].

Numer badania [referencja]	[69]-[71]		[72]-[74]		[75]-[76]		[77]-[78]	
Pytanie	Tak/Nie	Punktacja	Tak/Nie	Punktacja	Tak/Nie	Punktacja	Tak/Nie	Punktacja
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1
Czy badanie opisano jako podwójnie zamaskowane?	Nie	0	Nie	0	Nie	0	Nie	0
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i zastosowanie właściwej metody?	Tak	+1	Nie	0	Tak	+1	Nie	0
Czy dodać 1 punkt za podany opis zamaskowania i zastosowanie właściwej metody?	Nie	0	Nie	0	Nie	0	Nie	0
Czy odjąć 1 punkt za podany opis randomizacji i niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	Nie	0	Nie	0	Nie	0
Czy odjąć 1 punkt za podany opis zamaskowania i niewłaściwą metodę zamaskowania?	Nie	0	Nie	0	Nie	0	Nie	0
SUMA PUNKTACJI	3		2		3		2	

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 505. Ocena w skali Jadad dla badań: [86], [87]-[88], [89], [90]-[91].

Numer badania [referencja]	[86]		[87]-[88]		[89]		[90]-[91]	
	Tak/Nie	Punktacja	Tak/Nie	Punktacja	Tak/Nie	Punktacja	Tak/Nie	Punktacja
Pytanie								
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1
Czy badanie opisano jako podwójnie zamaskowane?	Nie	0	Nie	0	Nie	0	Nie	0
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i zastosowanie właściwej metody?	Tak	+1	Nie	0	Nie	0	Tak	+1
Czy dodać 1 punkt za podany opis zamaskowania i zastosowanie właściwej metody?	Nie	0	Nie	0	Nie	0	Nie	0
Czy odjąć 1 punkt za podany opis randomizacji i niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	Nie	0	Nie	0	Nie	0
Czy odjąć 1 punkt za podany opis zamaskowania i niewłaściwą metodę zamaskowania?	Nie	0	Nie	0	Nie	0	Nie	0
SUMA PUNKTACJI		3		2		2		3

Tabela 506. Ocena w skali Jadad dla badań: [92], [93]-[94], [99]-[100], [101].

Numer badania [referencja]	[92]		[93]-[94]		[99]-[100]		[101]	
	Tak/Nie	Punktacja	Tak/Nie	Punktacja	Tak/Nie	Punktacja	Tak/Nie	Punktacja
Pytanie								
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1
Czy badanie opisano jako podwójnie zamaskowane?	Nie	0	Nie	0	Tak	+1	Tak	+1
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i zastosowanie właściwej metody?	Nie	0	Nie	0	Nie	0	Nie	0
Czy dodać 1 punkt za podany opis zamaskowania i zastosowanie właściwej metody?	Nie	0	Nie	0	Tak	+1	Tak	+1
Czy odjąć 1 punkt za podany opis randomizacji i niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	Nie	0	Nie	0	Nie	0
Czy odjąć 1 punkt za podany opis zamaskowania i niewłaściwą metodę zamaskowania?	Nie	0	Nie	0	Nie	0	Nie	0
SUMA PUNKTACJI		2		2		4		4

Tabela 507. Ocena w skali Jadad dla badań: [102], [103]-[104], [105]-[106], [107].

Numer badania [referencja]	[102]^		[103]-[104]		[105]-[106]		[107]	
	Tak/Nie	Punktacja	Tak/Nie	Punktacja	Tak/Nie	Punktacja	Tak/Nie	Punktacja
Pytanie								
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1
Czy badanie opisano jako podwójnie zamaskowane?	b.d.	b.d.	Nie	0	Tak	+1	Tak	+1
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	b.d.	b.d.	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i zastosowanie właściwej metody?	b.d.	b.d.	Nie	0	Nie	0	Tak	+1
Czy dodać 1 punkt za podany opis zamaskowania i zastosowanie właściwej metody?	b.d.	b.d.	Nie	0	Tak	+1	Tak	+1
Czy odjąć 1 punkt za podany opis randomizacji i niewłaściwą metodę randomizacji?	b.d.	b.d.	Nie	0	Nie	0	Nie	0
Czy odjąć 1 punkt za podany opis zamaskowania i niewłaściwą metodę zamaskowania?	b.d.	b.d.	Nie	0	Nie	0	Nie	0
SUMA PUNKTACJI		co najmniej 1		2		4		5

^ badanie [94] opublikowano jedynie w formie doniesienia konferencyjnego. b.d. – brak danych.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 508. Ocena w skali Jadad dla badań: [259], [260], [261], [262].

Numer badania [referencja]	[259]		[260]		[261]		[262]	
	Tak/Nie	Punktacja	Tak/Nie	Punktacja	Tak/Nie	Punktacja	Tak/Nie	Punktacja
Pytanie								
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1
Czy badanie opisano jako podwójnie zamaskowane?	Nie	0	Tak	+1	Nie	0	Tak	+1
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i zastosowanie właściwej metody?	Nie	0	Nie	0	Nie	0	Nie	0
Czy dodać 1 punkt za podany opis zamaskowania i zastosowanie właściwej metody?	Nie	0	Nie	0	Nie	0	Nie	0
Czy odjąć 1 punkt za podany opis randomizacji i niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	Nie	0	Nie	0	Nie	0
Czy odjąć 1 punkt za podany opis zamaskowania i niewłaściwą metodę zamaskowania?	Nie	0	Nie	0	Nie	0	Nie	0
SUMA PUNKTACJI		2		3		2		3

Tabela 509. Ocena w skali Jadad dla badań: [263], [264], [265], [266].

Numer badania [referencja]	[263]		[264]		[265]		[266]	
	Tak/Nie	Punktacja	Tak/Nie	Punktacja	Tak/Nie	Punktacja	Tak/Nie	Punktacja
Pytanie								
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1
Czy badanie opisano jako podwójnie zamaskowane?	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i zastosowanie właściwej metody?	Nie	0	Nie	0	Nie	0	Tak	+1
Czy dodać 1 punkt za podany opis zamaskowania i zastosowanie właściwej metody?	Tak	+1	Tak	+1	Nie	0	Tak	+1
Czy odjąć 1 punkt za podany opis randomizacji i niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	Nie	0	Nie	0	Nie	0
Czy odjąć 1 punkt za podany opis zamaskowania i niewłaściwą metodę zamaskowania?	Nie	0	Nie	0	Nie	0	Nie	0
SUMA PUNKTACJI		4		4		3		5

Tabela 510. Ocena w skali Jadad dla badań: [267], [268], [269], [270].

Numer badania [referencja]	[267]		[268]		[269]		[270]	
	Tak/Nie	Punktacja	Tak/Nie	Punktacja	Tak/Nie	Punktacja	Tak/Nie	Punktacja
Pytanie								
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1
Czy badanie opisano jako podwójnie zamaskowane?	Nie	0	Nie	0	Tak	+1	Nie	0
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i zastosowanie właściwej metody?	Nie	0	Nie	0	Nie	0	Nie	0
Czy dodać 1 punkt za podany opis zamaskowania i zastosowanie właściwej metody?	Nie	0	Nie	0	Tak	+1	Nie	0
Czy odjąć 1 punkt za podany opis randomizacji i niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	Nie	0	Nie	0	Nie	0
Czy odjąć 1 punkt za podany opis zamaskowania i niewłaściwą metodę zamaskowania?	Nie	0	Nie	0	Nie	0	Nie	0
SUMA PUNKTACJI		2		2		4		2

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 511. Ocena w skali Jadad dla badań: [271], [272], [273], [274].

Numer badania [referencja]	[271]		[272]		[273]		[274]	
	Tak/Nie	Punktacja	Tak/Nie	Punktacja	Tak/Nie	Punktacja	Tak/Nie	Punktacja
Pytanie								
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1
Czy badanie opisano jako podwójnie zamaskowane?	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i zastosowanie właściwej metody?	Nie	0	Nie	0	Nie	0	Nie	0
Czy dodać 1 punkt za podany opis zamaskowania i zastosowanie właściwej metody?	Nie	0	Nie	0	Nie	0	Nie	0
Czy odjąć 1 punkt za podany opis randomizacji i niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	Nie	0	Nie	0	Nie	0
Czy odjąć 1 punkt za podany opis zamaskowania i niewłaściwą metodę zamaskowania?	Nie	0	Nie	0	Nie	0	Nie	0
SUMA PUNKTACJI		3		3		3		3

Tabela 512. Ocena w skali Jadad dla badań: [275], [276], [277], [278].

Numer badania [referencja]	[279]		[276]^		[277]		[278]	
	Tak/Nie	Punktacja	Tak/Nie	Punktacja	Tak/Nie	Punktacja	Tak/Nie	Punktacja
Pytanie								
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1
Czy badanie opisano jako podwójnie zamaskowane?	Tak	+1	Bd.	Bd.	Nie	0	Tak	+1
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	+1	Bd.	Bd.	Tak	+1	Tak	+1
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i zastosowanie właściwej metody?	Tak	+1	Bd.	Bd.	Nie	0	Nie	0
Czy dodać 1 punkt za podany opis zamaskowania i zastosowanie właściwej metody?	Nie	0	Bd.	Bd.	Nie	0	Tak	+1
Czy odjąć 1 punkt za podany opis randomizacji i niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	Bd.	Bd.	Nie	0	Nie	0
Czy odjąć 1 punkt za podany opis zamaskowania i niewłaściwą metodę zamaskowania?	Nie	0	Bd.	Bd.	Nie	0	Nie	0
SUMA PUNKTACJI		4		co najmniej 1		2		4

^publikacja w języku norweskim, brak możliwości uzyskania danych na temat rodzaju badania na podstawie abstraktu.

Tabela 513. Ocena w skali Jadad dla badań: [279].

Numer badania [referencja]	[279]	
	Tak/Nie	Punktacja
Pytanie		
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	+1
Czy badanie opisano jako podwójnie zamaskowane?	Tak	+1
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	+1
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i zastosowanie właściwej metody?	Tak	+1
Czy dodać 1 punkt za podany opis zamaskowania i zastosowanie właściwej metody?	Tak	+1
Czy odjąć 1 punkt za podany opis randomizacji i niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0
Czy odjąć 1 punkt za podany opis zamaskowania i niewłaściwą metodę zamaskowania?	Nie	0
SUMA PUNKTACJI		5

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



14.10. Ocena włączonych badań klinicznych (non-RCT) w skali NOS

Tabela 514. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE (przeprowadzony jedynie dla badań z grupą kontrolną) [87], [88], [89], [102], [108].

Pytanie		Punkt					
		[87]	[88]	[89]	[102]	[108]	
Wybór badania	Reprezentatywność grupy (kohorty) poddanej ekspozycji na dany czynnik	W pełni reprezentatywna dla reprezentatywna dla przeciętnej populacji					
		Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji	uzależnieni od opioidów	uzależnieni od opioidów	uzależnieni od opioidów	uzależnieni od opioidów	
		Wybrana grupa ekspozowana np. pielęgniarki, zdrowi ochotnicy itp.					dzieci, które przypadkiem spożyły produkt łączony buprenorfina/nalokson lub buprenorfinę
		Brak charakterystyki grupy ekspozowanej					
	Wybór grupy kontrolnej – nieekspozowanej na dany czynnik	Wybrana z tej samej populacji co grupa ekspozowana	*	*	*	*	
		Wybrana z odmiennej populacji					*
		Brak charakterystyki grupy ekspozowanej					
	Ustalenie ekspozycji	Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny)					*
		Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania grupy przypadków i grupy kontrolnej			*		
		Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup	*	*		*	
		Raportowanie przez samego chorego					
	Wykazanie, że nie stwierdzono oczekiwanego punktu końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na badany czynnik (wywołujący ten punkt końcowy)	Tak	*	*	*	*	*
		Nie					
	Porównywalność	Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy	Wybór kontroli ze względu na _____ (podać najbardziej istotny czynnik) Rodzaj zastosowanej terapii	Uzależnienie od opioidów	Uzależnienie od opioidów i benzodiazepin	Uzależnienie od opioidów	Uzależnienie od opioidów

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



		Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki					Dzieci, które przypadkiem spożyły produkt łączony buprenorfina/nalokson lub buprenorfinę
Wyniki	Ocena poszukiwanych punktów końcowych (skutków ekspozycji)	Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny	*	*	*		*
		Tak, ale za pomocą mniej wiarygodnych metod oceny				*	
		Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego					
		Brak opisu					
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi aby skutek ekspozycji mógł się pojawić	Tak	*	*	*	*	*
		Nie					
	Adekwatność okresu obserwacji dla wybranej grupy eksponowanej (kohorty)	Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu obserwacji			*	*	*
		Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty”					
Odsetek osób nieutraconych z okresu obserwacji < 80 % oraz brak charakterystyki osób utraconych			*				
Brak informacji		*					

*według Wells GA et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>.

Tabela 515. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE (przeprowadzony jedynie dla badań z grupą kontrolną) [108], [109], [111], [112], [116].

Pytanie		Punkt					
Referencja		[108]	[109]	[111]	[112]	[116]	
Wybór badania	Reprezentatywność grupy (kohorty) poddanej ekspozycji na dany czynnik	W pełni reprezentatywna dla reprezentatywnej populacji					
		Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji					
		Wybrana grupa eksponowana np. pielęgniarki, zdrowi ochotnicy itp.	uzależnieni od opioidów	uzależnieni od opioidów	uzależnieni od opioidów	uzależnieni od opioidów	uzależnieni od opioidów
		Brak charakterystyki grupy eksponowanej					
Wybór grupy kontrolnej – nieeksponowanej na dany czynnik	Wybrana z tej samej populacji co grupa eksponowana	*		*	*	*	
	Wybrana z odmiennej populacji		*				
	Brak charakterystyki grupy eksponowanej						
Ustalenie ekspozycji	Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny)	*	*	*	*	*	
	Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania grupy przypadków i grupy kontrolnej						
	Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup						

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



		Raportowanie przez samego chorego					
	Wykazanie, że nie stwierdzono oczekiwanego punktu końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na badany czynnik (wywołujący ten punkt końcowy)	Tak	*	*	*	*	*
	Nie						
Porównywalność	Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy	Wybór kontroli ze względu na _____ (podać najbardziej istotny czynnik) Rodzaj zastosowanej terapii	Uzależnienie od opioidów i leczenie substytucyjne produktem łączonym buprenorfina/nalokson lub metadonem	Uzależnienie od opioidów i leczenie substytucyjne produktem łączonym buprenorfina/nalokson, wypuszczenie na wolność po odbyciu kary	Uzależnienie od opioidów i leczenie substytucyjne produktem łączonym buprenorfina/nalokson lub metadonem	Uzależnienie od opioidów, detoksyfikacja za pomocą tramadolu	Uzależnienie od opioidów i leczenie substytucyjne produktem łączonym buprenorfina/nalokson lub buprenorfiną lub metadonem
		Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki					
Wyniki	Ocena poszukiwanych punktów końcowych (skutków ekspozycji)	Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny	*	*	*	*	*
		Tak, ale za pomocą mniej wiarygodnych metod oceny					
		Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego					
		Brak opisu					
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi aby skutek ekspozycji mógł się pojawić	Tak	*	*	*		*
		Nie				*	
	Adekwatność okresu obserwacji dla wybranej grupy eksponowanej (kohorty)	Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu obserwacji					
		Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty”					
		Odsetek osób nieutraconych z okresu obserwacji < 80 % oraz brak charakterystyki osób utraconych		*	*	*	*
		Brak informacji	*				*

*według Wells GA et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.iri.ca/programs/ceu/oxford.htm>.

Tabela 516. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE (przeprowadzony jedynie dla badań z grupą kontrolną) – badania [113], [114], [281]-[282], [283], [284]-[285].

Pytanie		Punkt				
Referencja		[113]	[114]	[281]-[282]	[283]	[284]-[285]
Wybór badania	Reprezentatywność grupy (kohorty) poddanej ekspozycji na dany czynnik	W pełni reprezentatywna dla populacji				
	Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji					
	Wybrana grupa eksponowana np. pielęgniarki, zdrowi	uzależnieni od	uzależnieni od	uzależnieni od	uzależnieni od	uzależnieni od

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



		ochotnicy itp.	opiodów	opiodów	opiodów	opiodów	opiodów
	Wybór grupy kontrolnej – nieekspozowanej na dany czynnik	Brak charakterystyki grupy ekspozowanej					
		Wybrana z tej samej populacji co grupa ekspozowana	*	*	*	*	*
		Wybrana z odmiennej populacji					
		Brak charakterystyki grupy ekspozowanej					
	Ustalenie ekspozycji	Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny)					
		Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania grupy przypadków i grupy kontrolnej					
		Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup	*	*	*	*	*
	Wykazanie, że nie stwierdzono oczekiwanego punktu końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na badany czynnik (wywołujący ten punkt końcowy)	Tak					
		Nie					
	Porównywalność	Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy	Wybór kontroli ze względu na _____ (podać najbardziej istotny czynnik) Rodzaj zastosowanej terapii	uzależnienie od opiodów i leczenie substytucyjne	uzależnienie od opiodów i leczenie substytucyjne	uzależnienie od opiodów	uzależnienie od opiodów
Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki							
Wyniki	Ocena poszukiwanych punktów końcowych (skutków ekspozycji)	Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny					
		Tak, ale za pomocą mniej wiarygodnych metod oceny	*	*	*	*	*
		Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego					
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi aby skutek ekspozycji mógł się pojawić	Brak opisu					
		Tak	*	*	*	*	*
	Adekwatność okresu obserwacji dla wybranej grupy ekspozowanej (kohorty)	Nie					
		Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu obserwacji	*	*			
		Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty”					
Odsetek osób nieutraconych z okresu obserwacji < 80 % oraz brak charakterystyki osób utraconych				*	*	*	
	Brak informacji						

*według Wells GA et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 517. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE (przeprowadzony jedynie dla badań z grupą kontrolną) – badania [286], [287], [288], [289]-[294], [295].

Pytanie		Referencja	Punkt				
			[286]	[287]	[288]	[289]-[294]	[295]
Wybór badania	Reprezentatywność grupy (kohorty) poddanej ekspozycji na dany czynnik	W pełni reprezentatywna dla przeciętnej populacji					
		Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji					
		Wybrana grupa eksponowana np. pielęgniarki, zdrowi ochotnicy itp.	uzależnieni od opioidów	uzależnieni od opioidów	uzależnieni od opioidów	uzależnieni od opioidów	uzależnieni od opioidów
		Brak charakterystyki grupy eksponowanej					
	Wybór grupy kontrolnej – nieeksponowanej na dany czynnik	Wybrana z tej samej populacji co grupa eksponowana	*	*	*	*	*
		Wybrana z odmiennej populacji					
		Brak charakterystyki grupy eksponowanej					
	Ustalenie ekspozycji	Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny)	*	*			
		Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania grupy przypadków i grupy kontrolnej					
		Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup			*	*	*
		Raportowanie przez samego chorego					
	Wykazanie, że nie stwierdzono oczekiwanego punktu końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na badany czynnik (wywołujący ten punkt końcowy)	Tak	*	*	*	*	*
Nie							
Porównywalność	Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy	Wybór kontroli ze względu na _____ (podać najbardziej istotny czynnik) Rodzaj zastosowanej terapii	uzależnienie od opioidów	uzależnienie od opioidów	uzależnienie od opioidów	uzależnienie od opioidów	uzależnienie od opioidów
		Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki					
Wyniki	Ocena poszukiwanych punktów końcowych (skutków ekspozycji)	Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny					
		Tak, ale za pomocą mniej wiarygodnych metod oceny	*	*	*	*	
		Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego					*
		Brak opisu					
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi aby skutek ekspozycji mógł się pojawić	Tak	*	*	*	*	*
		Nie					
	Adekwatność okresu obserwacji dla wybranej grupy eksponowanej (kohorty)	Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu obserwacji					
Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty”							
Odsetek osób nieutraconych z okresu obserwacji < 80 % oraz brak charakterystyki osób utraconych		*	*	*	*	*	

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



		Brak informacji				
--	--	-----------------	--	--	--	--

*według Wells GA et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>.

Tabela 518. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE (przeprowadzony jedynie dla badań z grupą kontrolną) – badania [259], [260], [262], [263], [267].

Pytanie		Punkt					
		[259]	[260]	[267],	[262]	[263]	
Wybór badania	Reprezentatywność grupy (kohorty) poddanej ekspozycji na dany czynnik	W pełni reprezentatywna dla przeciętnej populacji					
		Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji					
		Wybrana grupa eksponowana np. pielęgniarki, zdrowi ochotnicy itp.	uzależnieni od opioidów	uzależnieni od opioidów	uzależnieni od opioidów	uzależnieni od opioidów	uzależnieni od opioidów
		Brak charakterystyki grupy eksponowanej					
	Wybór grupy kontrolnej – nieeksponowanej na dany czynnik	Wybrana z tej samej populacji co grupa eksponowana	*	*	*	*	*
		Wybrana z odmiennej populacji					
		Brak charakterystyki grupy eksponowanej					
	Ustalenie ekspozycji	Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny)	*	*	*	*	*
		Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania grupy przypadków i grupy kontrolnej					
		Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup					
		Raportowanie przez samego chorego					
	Wykazanie, że nie stwierdzono oczekiwanego punktu końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na badany czynnik (wywołujący ten punkt końcowy)	Tak	*	*	*	*	*
Nie							
Porównywalność	Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy	Wybór kontroli ze względu na _____ (podać najbardziej istotny czynnik) Rodzaj zastosowanej terapii	uzależnienie od opioidów i leczenie substytucyjne	uzależnienie od opioidów i leczenie substytucyjne	uzależnienie od opioidów i leczenie substytucyjne	uzależnienie od opioidów i leczenie substytucyjne	uzależnienie od opioidów i leczenie substytucyjne
		Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki					
Wyniki	Ocena poszukiwanych punktów końcowych (skutków ekspozycji)	Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny					
		Tak, ale za pomocą mniej wiarygodnych metod oceny	*	*	*	*	*
		Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego					
		Brak opisu					
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi aby skutek ekspozycji mógł się pojawić	Tak	*	*	*	*	*
Nie							

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Adekwatność okresu obserwacji dla wybranej grupy eksponowanej (kohorty)	Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu obserwacji	*	*	*	*	*
	Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty”					
	Odsetek osób nieutraconych z okresu obserwacji < 80 % oraz brak charakterystyki osób utraconych					
	Brak informacji					

*według Wells GA et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>.

Tabela 519. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE (przeprowadzony jedynie dla badań z grupą kontrolną) – badania [261], [264]-[266], [268], [269], [270], [271].

Pytanie		Punkt						
Referencja		[264]-[266]	[261]	[268]	[269]	[270]	[271]	
Wybór badania	Reprezentatywność grupy (kohorty) poddanej ekspozycji na dany czynnik	W pełni reprezentatywna dla przeciętnej populacji						
		Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji						
		Wybrana grupa eksponowana np. pielęgniarce, zdrowi ochotnicy itp.	uzależnieni od opioidów	uzależnieni od opioidów	uzależnieni od opioidów	uzależnieni od opioidów	uzależnieni od opioidów	uzależnieni od opioidów
		Brak charakterystyki grupy eksponowanej						
	Wybór grupy kontrolnej – nieekspozowanej na dany czynnik	Wybrana z tej samej populacji co grupa eksponowana	*	*	*	*	*	*
		Wybrana z odmiennej populacji						
		Brak charakterystyki grupy eksponowanej						
	Ustalenie ekspozycji	Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny)	*	*	*	*	*	*
		Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania grupy przypadków i grupy kontrolnej						
		Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup						
Raportowanie przez samego chorego								
Wykazanie, że nie stwierdzono oczekiwanego punktu końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na badany czynnik (wywołujący ten punkt końcowy)	Tak	*	*	*	*	*	*	
	Nie							
Porównalność	Wybór kontroli ze względu na _____ (podać najbardziej istotny czynnik) Rodzaj zastosowanej terapii	uzależnienie od opioidów i leczenie substytucyjne	uzależnienie od opioidów i leczenie substytucyjne	uzależnienie od opioidów i leczenie substytucyjne	uzależnienie od opioidów i leczenie substytucyjne	uzależnienie od opioidów i leczenie substytucyjne	uzależnienie od opioidów i leczenie substytucyjne	
	Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki							

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Wyniki	Ocena poszukiwanych punktów końcowych (skutków ekspozycji)	Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny						
		Tak, ale za pomocą mniej wiarygodnych metod oceny	*	*	*	*	*	*
		Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego						
		Brak opisu						
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi aby skutek ekspozycji mógł się pojawić	Tak	*	*	*	*	*	*
		Nie						
	Adekwatność okresu obserwacji dla wybranej grupy eksponowanej (kohorty)	Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu obserwacji	*	*	*	*	*	*
		Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty”						
		Odsetek osób nieutraconych z okresu obserwacji < 80 % oraz brak charakterystyki osób utraconych						
		Brak informacji						

*według Wells GA et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



14.11. Analiza wyników w skali GRADE

Tabela 520. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w porównaniu do placebo lub buprenorfiny w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opiatów [1]-[2], [2a].

[1] Fudala et al. 2003, [2] Fudala et al. 1999; [2a] NCT00015028	
Rodzaj badania: randomizowane, wieloosrodkowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i> , podwójnie zamaskowane	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metodyki: brak opisu metody randomizacji, populacja PP.	
Komentarz: poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)
Skuteczność kliniczna	
Produkt łączony buprenorfina/nalokson vs placebo	
Ryzyko nieukończenia fazy podwójnie zamaskowanej badania	RR=0,92 [0,43; 1,95]; p>0,05
Negatywny wynik testu toksykologicznego moczu na obecność opiatów	RB=3,07 [2,40; 3,93]; p<0,05
Pozytywny wynik testu toksykologicznego moczu na obecność kokainy	RR=1,13 [1,03; 1,23]; p<0,05 (p>0,05 [^])
Produkt łączony buprenorfina/nalokson vs buprenorfina	
Ryzyko nieukończenia fazy podwójnie zamaskowanej badania	RR=2,65 [0,92; 7,71]; p>0,05
Negatywny wynik testu toksykologicznego moczu na obecność opiatów	RB=0,86 [0,73; 1,01]; p>0,05
Pozytywny wynik testu toksykologicznego moczu na obecność kokainy	RR=1,02 [0,94; 1,12]; p>0,05
Profil bezpieczeństwa	
Produkt łączony buprenorfina/nalokson vs placebo	
Ból głowy	RR=1,63 [1,06; 2,51]; p<0,05
Zespół odstawienia	RR=0,68 [0,45; 1,01]; p>0,05 (p=0,008[^])
Ból	RR=1,20 [0,71; 2,03]; p>0,05
Bezsenna	RR=0,88 [0,47; 1,66]; p>0,05
Nudności	RR=1,33 [0,67; 2,65]; p>0,05
Pocenie się	RR=1,36 [0,67; 2,80]; p>0,05
Bóle podbrzusza	RR=1,71 [0,72; 4,09]; p>0,05
Nieżyt nosa	RR=0,36 [0,14; 0,91]; p<0,05 (p=0,09 [^])
Biegunka	RR=0,25 [0,09; 0,68]; p<0,05 (p=0,005[^])
Zakażenie	RR=0,86 [0,31; 2,36]; p>0,05
Dreszcze	RR=1,00 [0,40; 2,49]; p>0,05
Zaparcia	RR=4,33 [1,37; 13,92]; p<0,05 (p=0,03[^])
Bóle pleców	RR=0,33 [0,12; 0,94]; p<0,05 (p=0,12 [^])
Rozszerzenie naczyń krwionośnych lub zaczerwienienie	RR=1,43 [0,58; 3,52]; p>0,05
Wymioty	RR=1,60 [0,57; 4,53]; p>0,05
Oslabienie	RR=1,00 [0,38; 2,65]; p>0,05
Produkt łączony buprenorfina/nalokson vs buprenorfina	
Ból głowy	RR=1,25 [0,85; 1,86]; p>0,05
Zespół odstawienia	RR=1,37 [0,82; 2,30]; p>0,05 (p=0,008[^])
Ból	RR=1,22 [0,72; 2,08]; p>0,05
Bezsenna	RR=0,66 [0,36; 1,18]; p>0,05
Nudności	RR=1,10 [0,57; 2,12]; p>0,05
Pocenie się	RR=1,11 [0,56; 2,19]; p>0,05
Bóle podbrzusza	RR=0,96 [0,46; 2,01]; p>0,05
Nieżyt nosa	RR=0,48 [0,18; 1,30]; p>0,05
Biegunka	RR=0,77 [0,23; 2,58]; p>0,05 (p=0,005[^])
Zakażenie	RR=0,48 [0,19; 1,19]; p>0,05
Dreszcze	RR=0,96 [0,39; 2,39]; p>0,05
Zaparcia	RR=1,56 [0,69; 3,55]; p>0,05 (p=0,03[^])
Bóle pleców	RR=0,48 [0,16; 1,46]; p>0,05
Rozszerzenie naczyń krwionośnych lub zaczerwienienie	RR=2,41 [0,83; 7,09]; p>0,05
Wymioty	RR=0,96 [0,39; 2,39]; p>0,05
Oslabienie	RR=1,35 [0,47; 3,92]; p>0,05

[^] wartość podana w publikacji [1], obliczenia uwzględniają 3 porównywane grupy.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 521. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [3]-[5].

[3] Kamien et al. 2008, [4] Branstetter et al. 2008, [5] Amass et al. 1999		
Rodzaj badania: randomizowane, jednoosrodkowe, w układzie równoległym, <i>non-inferiority</i> , podwójnie zamaskowane, podwójnie pozorowane		Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka		Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: niewielkie grupy poniżej 100 osób w ramieniu, dużo osób utracono z badania, krótki okres leczenia i obserwacji, jednoosrodkowe.		
Komentarz: brak informacji dla jakiej populacji (ITT/PP) przedstawiono wyniki, poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki.		
Oceniany parametr kliniczny		Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)
Skuteczność kliniczna		
Ukończenie udziału w badaniu	Produkt łączony buprenorfina/nalokson 8 mg/dobę+2 mg/dobę vs metadon 45 mg/dobę	RB=0,56 [0,32; 1,00]; p>0,05
	Produkt łączony buprenorfina/nalokson 8 mg/dobę+2 mg/dobę vs metadon 90 mg/dobę	RB=0,67 [0,38; 1,17]; p>0,05
	Produkt łączony buprenorfina/nalokson 16 mg/dobę+4 mg/dobę vs metadon 45 mg/dobę	RB=0,70 [0,39; 1,25]; p>0,05
	Produkt łączony buprenorfina/nalokson 16 mg/dobę+4 mg/dobę vs metadon 90 mg/dobę	RB=0,83 [0,47; 1,46]; p>0,05
12 kolejnych negatywnych wyników testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów	Produkt łączony buprenorfina/nalokson 8 mg/dobę+2 mg/dobę vs metadon 45 mg/dobę	RB=0,83; p=0,18 [^]
	Produkt łączony buprenorfina/nalokson 16 mg/dobę+4 mg/dobę vs metadon 90 mg/dobę	RB=1,06; p=0,22 [^]
Pomyślne przejście fazy indukcji leczenia uzależnienia od opioidów	Produkt łączony buprenorfina/nalokson 8 mg/dobę+2 mg/dobę vs metadon 45 mg/dobę	RB=0,97; p>0,05 [^]
	Produkt łączony buprenorfina/nalokson 8 mg/dobę+2 mg/dobę vs metadon 90 mg/dobę	RB=0,97; p>0,05 [^]
	Produkt łączony buprenorfina/nalokson 16 mg/dobę+4 mg/dobę vs metadon 45 mg/dobę	RB=0,98; p>0,05 [^]
	Produkt łączony buprenorfina/nalokson 16 mg/dobę+4 mg/dobę vs metadon 90 mg/dobę	RB=0,98; p>0,05 [^]
Profil bezpieczeństwa		
Ciężkie działania niepożądane N=5: produkt łączony buprenorfina/nalokson N=1 vs metadon N=4		

[^] wartość podana w publikacji [3].

Tabela 522. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [6].

[6] Kakko et al. 2007		
Rodzaj badania: randomizowane, wieloosrodkowe, w układzie równoległym, <i>non-inferiority</i> , podwójnie zamaskowane		Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka		Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metodyki: niewielkie grupy poniżej 100 osób w ramieniu, dużo osób utracono z badania, różnice w charakterystyce wyjściowej populacji.		
Komentarz: wyniki podano dla populacji ITT, jednak część uczestników zrandomizowanych do grupy badanej leczonej połączeniem buprenorfiny z naloksonem w trakcie badania przeszła na leczenie metadonem, poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki.		
Oceniany parametr kliniczny		Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)
Skuteczność kliniczna		
Ryzyko nieukończenia udziału w badaniu		
Ukończenie udziału w badaniu	Wszyscy uczestnicy	RR=1,10 [0,52; 2,32]; p>0,05
	Uczestnicy leczeni wyłącznie produktem łączonym buprenorfina/nalokson lub metadonem	RB=0,97 [0,78; 1,22]; p>0,05
		RB=0,45 [0,29; 0,65]; p<0,05
Profil bezpieczeństwa		
Ryzyko nieukończenia udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych		
Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (ogółem)		
Ból stawów		
Ból mięśni		
Podwyższone stężenie aminotransferaz		
Zawroty głowy typu błędnikowego		
Biegunka		

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Zesztywnienie	Peto OR=0,14 [0,00; 6,82]; p>0,05
Żółtaczka	Peto OR=0,14 [0,00; 6,82]; p>0,05
Ból podbrzusza	RR=1,00 [0,11; 9,42]; p>0,05
Obrzęk kończyn dolnych	Peto OR=0,14 [0,00; 6,82]; p>0,05
Utrata apetytu	Peto OR=7,39 [0,15; 372,38]; p>0,05
Bezsennność	Peto OR=7,39 [0,15; 372,38]; p>0,05
Wymioty	Peto OR=7,39 [0,15; 372,38]; p>0,05
Problemy z oddychaniem	Peto OR=7,39 [0,15; 372,38]; p>0,05
Ból głowy	Peto OR=7,39 [0,15; 372,38]; p>0,05

Tabela 523. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [7]-[8].

[7] Magura et al. 2009, [8] NCT00367302	
Rodzaj badania: randomizowane, wieloośrodkowe, w układzie równoległym, <i>non-inferiority</i> , otwarte	Jakość wyników: średnia
Jakość badania (ocena metodologii): średnia	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metodyki: badanie otwarte, część uczestników zrandomizowanych do grupy badanej nie otrzymała leczenia, dlatego przeprowadzono dodatkowo randomizację adaptacyjną, niewielkie grupy osób, poniżej 100 w ramieniu, krótki okres leczenia i obserwacji, różnice w charakterystyce wyjściowej populacji.	
Komentarz: poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)
Skuteczność kliniczna	
Ukończenie leczenia w więzieniu	RB=1,09 [0,90; 1,34]; p>0,05 (p>0,05 [^])
Zgłoszenie się w wyznaczonym ośrodku do dalszego leczenia po wypuszczeniu na wolność	RB=3,38 [1,76; 6,80]; p<0,05 (p<0,001[^])
Zamiar kontynuacji leczenia po wypuszczeniu na wolność	RB=2,09 [1,60; 2,90]; p<0,05 (p<0,001[^])
Zgłoszenie się w ośrodku leczenia po wypuszczeniu na wolność	RB=2,08 [1,24; 3,62]; p<0,05 (p<0,005[^])
Ponowne skazanie na karę więzienia	RR=0,80 [0,53; 1,20]; p>0,05 (p>0,05 [^])
Ryzyko rezygnacji z udziału w badaniu w trakcie pobytu w więzieniu	RR=0,21 [0,05; 0,80]; p<0,05 (p<0,05[^])
Ryzyko rezygnacji z udziału w badaniu po wypuszczeniu na wolność	RR=0,88 [0,51; 1,53]; p>0,05
Stosowanie heroiny lub opioidów nieprzepisanych na receptę po wypuszczeniu na wolność	RR=0,81 [0,56; 1,17]; p>0,05 (p>0,05 [^])
Aresztowanie za przestępstwo przeciw mieniu	RR=1,39 [0,62; 3,19]; p>0,05 (p>0,05 [^])
Aresztowanie za posiadanie narkotyków	RR=0,59 [0,24; 1,45]; p>0,05 (p>0,05 [^])
Stosowanie heroiny lub opioidów nieprzepisanych na receptę w ciągu ostatnich 30 dni	MD=-0,70 [-6,76; 5,36]; p>0,05 (p>0,05 [^])
Aresztowanie po wypuszczeniu na wolność	MD=-0,02 [-0,40; 0,36]; p>0,05 (p>0,05 [^])
Profil bezpieczeństwa	
Ryzyko rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych	RR=0,93 [0,10; 8,82]; p>0,05

[^] wartości podane w publikacji [7].

Tabela 524. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [9]-[14].

[9] Saxon et al. 2012, [10] Hser et al. 2014, [11] Potter et al. 2013, [12] Crist et al. 2013, [13] Clarke et al. 2014, [14] NCT00315341		
Rodzaj badania: randomizowane, wieloośrodkowe, w układzie równoległym, nie podano jakiego typu było to badanie <i>superiority/ non-inferiority</i> , otwarte	Jakość wyników: średnia	
Jakość badania (ocena metodologii): średnia	Ocena poziomu dowodów: A	
Ograniczenia metodyki: otwarte, utrata dużej liczby uczestników w trakcie badania, różnice w charakterystyce wyjściowej populacji, populacja PP.		
Komentarz: poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki.		
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)	
Skuteczność kliniczna		
Ukończenie udziału w badaniu	24. tydzień	RB=1,02 [1,00; 1,05]; p>0,05
	28. tydzień	RB=0,96 [0,90; 1,02]; p>0,05
	32. tydzień	RB=0,91 [0,84; 0,98]; p<0,05
	Populacja ogólna	RB=0,62 [0,57; 0,68]; p<0,05 (p<0,01[^])
	Populacja uczestników	RB=0,76 [0,70; 0,82]; p<0,05 (p<0,001[^])

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



	kontynuujących leczenie >30 dni	
Czas trwania kontynuacji leczenia (retencja)	Populacja ogólna	MD=-37,5 [-44,28; -30,72]; p<0,05 (p<0,01^)
	Populacja uczestników kontynuujących leczenie >30 dni	MD=-19,5 [-24,60; -14,40]; p<0,05 (p<0,01^)
Rezygnacja z leczenia w czasie pierwszych 30 dni		RR=2,98 [2,20; 4,07]; p<0,05 (p<0,001^)
Profil bezpieczeństwa		
Ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych		RR=0,60 [0,40; 0,91]; p<0,05
≤2xULN AST i ALT	≤2xULN (brak zmian)	RR=1,03 [0,95; 1,11]; p>0,05 (p>0,05^)
	wzrosło >2xULN	RR=0,71 [0,50; 1,00]; p>0,05 (p>0,05^)
>2xULN AST i ALT	spadło ≤2xULN i pozostało	RR=2,53 [0,93; 6,91]; p>0,05 (p>0,05^)
	nie spadło ≤2xULN lub wzrosło >2x wartości wstępnej	RR=0,58 [0,08; 4,37]; p>0,05 (p>0,05^)
	wzrosło >2x wartości wstępnej	RR=1,73 [0,65; 4,61]; p>0,05 (p>0,05^)
Ekstremalne zmiany w próbach wątrobowych		RR=0,69 [0,31; 1,52]; p>0,05

^ wartości podane w publikacji [9], [10].

Tabela 525. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [15]-[16].

[15] Otiashvili 2013, [16] NCT01131273		
Rodzaj badania: randomizowane, jednośrodkowe, w układzie równoległym, nie podano jakiego typu było to badanie <i>superiority/ non-inferiority</i> , otwarte		Jakość wyników: średnia
Jakość badania (ocena metodologii): średnia		Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: otwarte, jednośrodkowe, krótki okres leczenia i obserwacji, niewielkie grupy poniżej 100 osób w ramieniu, różnice w charakterystyce wyjściowej populacji.		
Komentarz: poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki.		
Oceniany parametr kliniczny		Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)
Skuteczność kliniczna		
Ukończenie	leczenia w 12. tygodniu	RB=1,06 [0,87; 1,31]; p>0,05
	obserwacji w 20. tygodniu	RB=1,00 [0,80; 1,25]; p>0,05
Czas trwania leczenia [dni]		MD=3,4 [-10,03; 16,83]; p>0,05 (p=0,6^)
Liczba odbytych sesji poradnictwa		MD=0,0 [-2,32; 2,32]; p>0,05 (p=0,96^)
Pozytywny wynik testu toksykologicznego moczu	na obecność opioidów	RR=0,16 [0,02; 0,99]; p<0,05 (p=0,03^)
	na obecność buprenorfiny	Peto OR=0,13 [0,01; 1,22]; p>0,05
Nie dzielenie się igłami lub brak dożylnych wstrzyknięć	12. tydzień	RB=1,00 [infinity; 0]; p>0,05 (p=0,76^)
	20. tydzień	RB=1,00 [infinity; 0]; p>0,05 (p=1,00^)
Nie dzielenie się ang. <i>cooker</i> lub brak dożylnych wstrzyknięć	12. tydzień	RB=1,00 [infinity; 0]; p>0,05 (p=0,76^)
	20. tydzień	RB=1,00 [0,87; 1,15]; p>0,05 (p=1,00^)
Nie dzielenie się ang. <i>cotton</i> lub brak dożylnych wstrzyknięć	12. tydzień	RB=1,00 [infinity; 0]; p>0,05 (p=0,76^)
	20. tydzień	RB=1,00 [infinity; 0]; p>0,05 (p=1,00^)
Nie dzielenie się narkotykami z użyciem tej samej igły lub brak dożylnych wstrzyknięć	12. tydzień	RB=1,03 [0,90; 1,17]; p>0,05 (p=0,56^)
	20. tydzień	RB=1,00 [0,79; 1,26]; p>0,05 (p=1,00^)
Brak ryzykownych zachowań związanych ze wstrzyknięciami lub brak dożylnych wstrzyknięć	12. tydzień	RB=1,03 [0,90; 1,17]; p>0,05 (p=0,31^)
	20. tydzień	RB=1,00 [0,79; 1,26]; p>0,05 (p=1,00^)
Profil bezpieczeństwa		
≥1 działanie niepożądane		p=0,003^
Ciężkie działania niepożądane		108 vs 80
Najczęstsze działania niepożądane		bezsenna, zaparcia i depresja

^ wartości podane w publikacji [15].

Tabela 526. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [17]-[18].

[17] Neumann 2013, [18] NCT00879996	
Rodzaj badania: randomizowane, wielośrodkowe, w układzie równoległym, nie podano jakiego typu było to badanie <i>superiority/ non-inferiority</i> , otwarte	Jakość wyników: średnia
Jakość badania (ocena metodologii): średnia	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metodyki: otwarte, niewielkie grupy poniżej 100 osób w ramieniu, różnice w charakterystyce wyjściowej populacji, utrata dużej liczby uczestników w trakcie badania.	

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Komentarz: poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki.		
Oceniany parametr kliniczny		Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)
Skuteczność kliniczna		
Ukończenie udziału w badaniu		RB=1,08 [0,61; 1,89]; p>0,05 OR=0,933 [0,324; 2,691]; p=1,00 [^]
Nasilenie bólu	% zmiana	MD=-1,2 [-23,72; 21,32]; p>0,05 (p=0,018 [^])
	średnia	MD=0,2 [-1,28; 1,68]; p>0,05 (p=0,043 [^])
Ocena funkcjonowania	% zmiana	MD=8,1 [-40,49; 56,69]; p>0,05 (p=0,787 [^])
	średnia	MD=0,3 [-1,13; 1,73]; p>0,05 (p=0,665 [^])
Stosowanie substancji w oparciu o testy toksykologiczne moczu	opioidy	RR=2,50 [0,68; 10,02]; p>0,05 OR=0,280 [0,042; 1,878]; p=0,371 [^]
	kokaina	Peto OR=8,03 [0,47; 135,95]; p>0,05
	inne	RR=1,00 [0,38; 2,62]; p>0,05 OR=1,000 [0,197; 5,068]; p=1,00 [^]
Stosowanie substancji w oparciu o informacje od uczestników	opioidy	Peto OR=10,82 [1,60; 73,24]; p<0,05 (p=0,39 [^])
	kokaina	RR=2,00 [0,51; 8,38]; p>0,05 OR=0,409 [0,060; 2,769]; p=0,645 [^]
	inne	RR=1,67 [0,54; 5,46]; p>0,05 OR=0,480 [0,087; 2,645]; p=0,673 [^]
Profil bezpieczeństwa		
Działania niepożądane		RR=0,89 [0,48; 1,61]; p>0,05 OR=1,125 [0,209; 6,046]; p=1,000 [^]

[^] wartości podane w publikacji [17].

Tabela 527. Ocena jakości danych z nierandomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [87].

[87] Rapeli et al. 2007			
Rodzaj badania: nierandomizowane, wielośrodkowe, w układzie równoległym, nie podano jakiego typu było to badanie <i>superiority/ non-inferiority</i> , otwarte		Jakość wyników: niska	
Jakość badania (ocena metodologii): niska		Ocena poziomu dowodów: B	
Ograniczenia metodyki: otwarte, nierandomizowane, brak danych o utracie uczestników, różnice w charakterystyce wyjściowej populacji, krótki czas leczenia i obserwacji, niewielkie grupy poniżej 100 osób w ramieniu.			
Komentarz: brak danych dotyczących profilu bezpieczeństwa, poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki.			
Oceniany parametr kliniczny		Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)	
Skuteczność kliniczna			
Pomiar gotowości uwagi	Czas trwania reakcji prostej [s]	MD=-29,60 [-46,12; -13,08]; p<0,05 (p<0,01 [^])	
	Czas trwania reakcji po usłyszeniu sygnału ostrzegawczego [s]	MD=-18,20 [-34,87; -1,53]; p<0,05 (p>0,05 [^])	
Pomiar kontroli uwagi	Czas trwania reakcji [s]	MD=-31,40 [-82,76; 19,96]; p>0,05 (p>0,05 [^])	
	Poprawność reakcji [n]	MD=0,60 [-0,17; 1,37]; p>0,05 (p>0,05 [^])	
Pomiar pamięci roboczej	Test LNS [n]	MD=-0,10 [-1,60; 1,40]; p>0,05 (p>0,05 [^])	
	Test PASAT [n]	MD=-3,60 [-11,03; 3,83]; p>0,05 (p>0,05 [^])	
Pomiar pamięci werbalnej	Test MPD [n]	Pierwsza próba	MD=0,50 [-1,35; 2,35]; p>0,05 (p>0,05 [^])
		Suma 2 prób	MD=0,20 [-0,31; 0,71]; p>0,05 (p>0,05 [^])
	Test LM [n]	Opóźnione przypomnienie	MD=0,30 [-0,38; 0,98]; p>0,05 (p>0,05 [^])
		Natychmiastowe przypomnienie	MD=1,80 [-0,44; 4,04]; p>0,05 (p>0,05 [^])
		Opóźnione przypomnienie	MD=2,30 [-0,31; 4,91]; p>0,05 (p>0,05 [^])
Profil bezpieczeństwa			
Nie analizowano profilu bezpieczeństwa.			

[^] wartości podane w publikacji [87].

Tabela 528. Ocena jakości danych z nierandomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w porównaniu do metadonu w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [88].

[88] Rapeli et al. 2009		
Rodzaj badania: nierandomizowane, wielośrodkowe, w układzie równoległym, nie podano jakiego typu było to badanie <i>superiority/ non-inferiority</i> , otwarte		Jakość wyników: niska
Jakość badania (ocena metodologii): niska		Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: otwarte, nierandomizowane, dużo uczestników utracono w trakcie badania, różnice w charakterystyce wyjściowej		

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



populacji, niewielkie grupy poniżej 100 osób w ramieniu, populacja PP.		
Komentarz: brak danych dotyczących profilu bezpieczeństwa, poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki.		
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)	
Skuteczność kliniczna		
Pomiar pamięci roboczej w teście LNS [n]	Test I	MD=-1,20 [-2,91; 0,51]; p>0,05 (p=0,017 [^])
	Test II	MD=0,60 [-1,04; 2,24]; p>0,05 (p=0,023 [^])
Pomiar pamięci roboczej w teście PASAT [n]	Test I	MD=0,40 [-7,05; 7,85]; p>0,05 (p=0,001 [^])
	Test II	MD=2,50 [-3,81; 8,81]; p>0,05 (p=0,002 [^])
Pomiar pamięci werbalnej w teście MPD [n]	Pierwsza próba w teście I	MD=0,10 [-1,79; 1,99]; p>0,05 (p=0,012 [^])
	Suma 2 prób w teście I	MD=-0,30 [-0,69; 0,09]; p>0,05 (p=0,25 [^])
Pomiar pamięci werbalnej w teście LM [n]	Test I	MD=2,20 [-0,44; 4,84]; p>0,05 (p=0,16 [^])
	Test II	MD=-0,10 [-2,48; 2,28]; p>0,05 (p=0,30 [^])
Pomiar konsolidacji pamięci w teście LM (po 30 minutach) [n]	Test I	MD=0,30 [-10,55; 11,15]; p>0,05 (p=0,94 [^])
	Test II	MD=6,70 [-5,12; 18,52]; p>0,05 (p=0,29 [^])
Pomiar konsolidacji pamięci w teście MPD (po 30 minutach) [n]	Test I	MD=5,40 [0,21; 10,59]; p<0,05 (p=0,11 [^])
Pomiar konsolidacji pamięci w teście MPD (po 4-8 miesiącach) [n]	Test I	MD=7,70 [-7,90; 23,30]; p>0,05 (p=0,46 [^])
	Test II	MD=2,50 [-6,33; 11,33]; p>0,05 (p=0,55 [^])
Samoocena pamięci za pomocą kwestionariusza MCQ [n]	Test I	MD=-0,60 [-4,71; 3,51]; p>0,05 (p=0,004 [^])
	Test II	MD=-1,10 [-5,09; 2,89]; p>0,05 (p=0,001 [^])
Profil bezpieczeństwa		
Nie analizowano profilu bezpieczeństwa.		

[^] wartości podane w publikacji [88].

Tabela 529. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [19]-[30].

[11]-[30] badanie o akronimie POATS: [19] Weiss et al. 2010, [20] Weiss et al. 2011, [21] Weiss et al. 2011, [22] Potter et al. 2010, [23]-[24] Upadhyay et al. 2010, [25] Dreifuss et al. 2013, [26] Nielsen et al. 2014, [27] Sparenborg et al. 2012, [28] Griffi et al. 2014, [29]-[30] NCT00316277		
Rodzaj badania: randomizowane, wieloośrodkowe, w układzie równoległym, nie podano jakiego typu <i>superiority/ non-inferiority</i> , otwarte	Jakość wyników: średnia	
Jakość badania (ocena metodologii): średnia	Ocena poziomu dowodów: A	
Ograniczenia metodyki: otwarte badanie, dużo osób utracono w trakcie badania.		
Komentarz: poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki.		
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)	
Skuteczność kliniczna		
Korzystny wynik leczenia – faza I badania	RB=0,78 [0,44; 1,38]; p>0,05 (p=0,36 [^])	
Korzystny wynik leczenia – faza II badania	RB=1,11 [0,90; 1,37]; p>0,05 (p=0,27 [^])	
Korzystny wynik leczenia – faza obserwacji	RB=1,38 [0,71; 2,71]; p>0,05 (p=0,22 [^])	
Całkowita abstynencja – faza II badania	RB=0,28 [0,17; 0,45]; p<0,05 (0,25 [^])	
Całkowita abstynencja – faza obserwacji	RB=1,18 [0,55; 2,52]; p>0,05 (0,59 [^])	
Ryzyko nieukończenia udziału w badaniu – faza I	RR=1,18 [0,91; 1,54]; p>0,05	
Ryzyko nieukończenia udziału w badaniu – faza II	RR=1,00 [0,55; 1,81]; p>0,05	
Wizyty kontrolne w ośrodku odbyte w ramach standardowego leczenia uzależnienia	Faza I	MD=-0,10 [-0,33; 0,13]; p>0,05 (0,39 [^])
	Faza II	MD=0,20 [-0,67; 1,07]; p>0,05 (0,21 [^])
Profil bezpieczeństwa		
Działania niepożądane (ogółem)	RR=1,03 [0,96; 1,11]; p>0,05	
Zaparcia	RR=0,67 [0,47; 0,95]; p<0,05	
Nudności	RR=1,19 [0,80; 1,78]; p>0,05	
Wymioty	RR=0,89 [0,54; 1,45]; p>0,05	
Ból zębów	RR=0,85 [0,47; 1,53]; p>0,05	
Zmęczenie	RR=1,04 [0,55; 1,97]; p>0,05	
Zapalenie nosogardzieli	RR=1,38 [0,73; 2,60]; p>0,05	
Bole pleców	RR=0,66 [0,36; 1,20]; p>0,05	
Bóle głowy	RR=1,28 [1,01; 1,63]; p<0,05	
Bezsennność	RR=0,82 [0,55; 1,21]; p>0,05	
Niepokój	RR=1,23 [0,74; 2,05]; p>0,05	
Ciężkie działania niepożądane (ogółem)	RR=1,18 [0,39; 3,62]; p>0,05	

[^] wartości podane w publikacji [21].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 530. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [31]-[32].

[31] Amass et al. 2011, [32] NCT00604188		
Rodzaj badania: randomizowane, wielośrodkowe, w układzie równoległym, <i>non-inferiority</i> , podwójnie pozorowane, podwójnie zamaskowane	Jakość wyników: wysoka	
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A	
Ograniczenia metodyki: niewielkie grupy osób poniżej 100 w ramieniu, krótki okres leczenia i obserwacji.		
Komentarz: poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki.		
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)	
Skuteczność kliniczna		
Ukończenie udziału w fazie indukcji	RB=1,03 [0,96; 1,12]; p>0,05	
Ukończenie udziału w fazie otwartej	RB=0,95 [0,79; 1,14]; p>0,05	
Odpowiedź na leczenie	RB=1,01 [0,92; 1,12]; p>0,05	
Uczestnicy z pozytywnymi wynikami testów toksykologicznych moczu na obecność morfiny	Nabór (1. wizyta)	RR=0,98 [0,88; 1,07]; p>0,05
	1. dzień (2. wizyta)	RR=0,96 [0,87; 1,07]; p>0,05
	4. dzień (5. wizyta)	RR=0,89 [0,63; 1,24]; p>0,05
	8. dzień (6. wizyta)	RR=0,83 [0,49; 1,42]; p>0,05
	15. dzień (7. wizyta)	RR=1,91 [0,92; 4,02]; p>0,05
	22. dzień (8. wizyta)	RR=1,01 [0,49; 2,10]; p>0,05
	28. dzień (9. wizyta)	RR=0,89 [0,48; 1,66]; p>0,05
Stosowanie heroiny	1. dzień	RR=1,07 [0,82; 1,40]; p>0,05
	28. dzień	RR=0,87 [0,43; 1,75]; p>0,05
Stosowanie kokainy	28. dzień	RR=0,51 [0,11; 2,30]; p>0,05
Tetrahydrokanabinol	RB=1,14 [0,96; 1,37]; p>0,05	
Kokaina	RB=1,05 [0,93; 1,20]; p>0,05	
Amfetamina	RB=0,99 [0,92; 1,05]; p>0,05	
Benzodiazepiny	RB=0,96 [0,80; 1,14]; p>0,05	
Metamfetamina	RB=1,03 [0,96; 1,09]; p>0,05	
Morfina	RB=1,02 [0,88; 1,19]; p>0,05	
Metadon	RB=0,97 [0,90; 1,03]; p>0,05	
Ocena w skali SOWS	28. dzień	MD=0,40 [-1,70; 2,50]; p>0,05 (p=0,0868^)
	zmiana od oceny wstępnej do 28. dnia	MD=-1,40 [-5,94; 3,14]; p>0,05
Ocena w skali OOWS	28. dzień	MD=0,10 [-0,28; 0,48]; p>0,05 (p=0,912^)
	zmiana od oceny wstępnej do 28. dnia	MD=0,00 [-1,06; 1,06]; p>0,05
Wskaźnik stosowania się do zaleceń leczenia	MD=0,30 [-1,23; 1,83]; p>0,05 (p=0,697^)	
Respondenci	RB=0,85 [0,64; 1,10]; p>0,05	
Czas trwania leczenia	MD=0,20 [-2,34; 2,74]; p>0,05 (p=0,895^)	
Ukończenie leczenia trwającego ≥28 dni	RB=0,85 [0,66; 1,10]; p>0,05	
Profil bezpieczeństwa		
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych	RR=0,25 [0,04; 1,64]; p>0,05	
≥1 działanie niepożądane (ogółem)	RR=1,01 [0,85; 1,20]; p>0,05	
≥1 działanie niepożądane w fazie indukcji	RR=1,03 [0,78; 1,36]; p>0,05	
≥1 działanie niepożądane w fazie otwartej badania	RR=1,03 [0,82; 1,29]; p>0,05	
Działanie niepożądane zagrażające życiu (wysypka)	Peto OR=0,14 [0,00; 6,89]; p>0,05	
Działania niepożądane związane z leczeniem w fazie indukcji	RR=0,98 [0,65; 1,47]; p>0,05	
Działania niepożądane związane z leczeniem w fazie otwartej badania	RR=0,90 [0,63; 1,29]; p>0,05	
Poważne (ang. <i>severe</i>) działania niepożądane	RR=1,01 [0,52; 1,98]; p>0,05	
Poważne lub zagrażające życiu działania niepożądane związane z leczeniem	RR=1,01 [0,32; 3,17]; p>0,05	
Zgony w trakcie badania i w ciągu 30 dni po jego zakończeniu	-	
Ciężkie (ang. <i>serious</i>) działania niepożądane	RR=0,34 [0,05; 2,31]; p>0,05	
Najczęściej występujące w badaniu działania niepożądane (≥5% uczestników)		
Bezsenna	RR=0,97 [0,61; 1,55]; p>0,05	
Nadmierne pocenie	RR=1,06 [0,63; 1,78]; p>0,05	
Niepokój	RR=1,20 [0,66; 2,17]; p>0,05	
Uzależnienie od narkotyków	RR=1,72 [0,85; 3,52]; p>0,05	
Wymioty	RR=1,38 [0,68; 2,81]; p>0,05	
Ból podbrzusza	RR=1,26 [0,38; 4,24]; p>0,05	
Ból górnej części brzucha	RR=0,17 [0,03; 1,04]; p>0,05	
Nudności	RR=0,58 [0,26; 1,28]; p>0,05	
Ból zębów	RR=6,06 [0,99; 38,01]; p>0,05	
Oslabienie	RR=1,62 [0,58; 4,56]; p>0,05	
Dreszcze	RR=0,51 [0,14; 1,79]; p>0,05	

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Uczucie zimna	RR=0,71 [0,29; 1,72]; p>0,05
Bóle mięśniowe	RR=0,64 [0,27; 1,54]; p>0,05
Bóle głowy	RR=0,79 [0,31; 1,96]; p>0,05
Senność	RR=1,44 [0,59; 3,54]; p>0,05
Wzburzenie	RR=1,62 [0,58; 4,56]; p>0,05
Wyciek z nosa	RR=1,42 [0,49; 4,10]; p>0,05
Uderzenia gorąca	RR=1,26 [0,38; 4,24]; p>0,05
Działania niepożądane najczęściej występujące w podwójnie zamaskowanej fazie badania	
Bezsenność	RR=0,90 [0,51; 1,62]; p>0,05
Nadmierne pocenie	RR=1,09 [0,55; 2,16]; p>0,05
Niepokój	RR=1,64 [0,73; 3,71]; p>0,05
Wrażenie zimna	RR=1,01 [0,38; 2,67]; p>0,05
Wzburzenie	RR=2,36 [0,69; 8,20]; p>0,05
Działania niepożądane najczęściej występujące w fazie otwartej badania	
Uzależnienie od narkotyków	RR=1,52 [0,71; 3,29]; p>0,05
Nadmierne pocenie	RR=0,81 [0,38; 1,75]; p>0,05
Wymioty	RR=1,63 [0,64; 4,17]; p>0,05
Niepokój	RR=0,87 [0,36; 2,09]; p>0,05

^ wartość p podana w publikacji [31].

Tabela 531. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [33]-[40].

[33] Fiellin et al. 2006, [34] Sullivan et al. 2008, [35] Wang et al. 2010, [36] NCT00023283, [37] Barry et al. 2007, [38] Moore et al. 2007, [39] Fiellin et al. 2008, [40] Sullivan et al. 2010		
Rodzaj badania: randomizowane, jednośrodkowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i> , otwarte		Jakość wyników: średnia
Jakość badania (ocena metodologii): średnia		Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: otwarte badanie, jednośrodkowe, niewielkie grupy osób poniżej 100 w ramieniu, brak opisu metody randomizacji, dużo uczestników utracono w trakcie badania.		
Komentarz: poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki, brak analizy profilu bezpieczeństwa.		
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)	
Skuteczność kliniczna		
Ryzyko nieukończenia udziału w badaniu	Grupa I vs grupa II	RR=0,85 [0,59; 1,20]; p>0,05
	Grupa I vs grupa III	RR=0,90 [0,63; 1,29]; p>0,05
	Grupa II vs grupa III	RR=1,06 [0,77; 1,48]; p>0,05
Negatywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów	p=0,82 [^]	
Maksymalny czas trwania abstynencji od opioidów	p=0,54 [^]	
Czas trwania udziału w badaniu	p=0,72 [^]	
Uczestnicy, którzy ukończyli udział w badaniu	Grupa I vs grupa II	RB=1,12 [0,75; 1,70]; p>0,05
	Grupa I vs grupa III	RB=1,23 [0,80; 1,89]; p>0,05
	Grupa II vs grupa III	RB=1,09 [0,70; 1,71]; p>0,05
Uczestnicy skierowani na inne leczenie	Grupa I vs grupa II	RR=1,24 [0,43; 3,65]; p>0,05
	Grupa I vs grupa III	RR=3,11 [0,75; 13,12]; p>0,05
	Grupa II vs grupa III	RR=2,50 [0,59; 10,88]; p>0,05
Negatywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność kokainy	p=0,79 [^]	
Uczestnicy z ≥1 pozytywnym wynikiem testu toksykologicznego moczu na obecność kokainy	Grupa I vs grupa II	RR=1,15 [0,81; 1,64]; p>0,05
	Grupa I vs grupa III	RR=1,04 [0,74; 1,45]; p>0,05
	Grupa II vs grupa III	RR=0,90 [0,63; 1,29]; p>0,05
Ocena zadowolenia z leczenia	p=0,049 [^]	
Korzystanie z ośrodków zdrowia i pomocy społecznej	p>0,05 [^]	
Stosowanie się do zaleceń leczenia produktem łączonym buprenorfina/nalokson	p=0,87 [^]	
Profil bezpieczeństwa		
brak analizy profilu bezpieczeństwa		

^ wartość p podana w publikacji [33].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 532. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [41]-[49].

[41] Woody et al. 2008, [42] Warden et al. 2012, [43] Meade et al. 2010, [44] Subramaniam et al. 2011, [45] Chakrabarti et al. 2010, [46] Wilcox et al. 2012, [47] Wilcox et al. 2013, [48] Hill et al. 2013, [49] NCT00078130		
Rodzaj badania: randomizowane, wielośrodkowe, w układzie równoległym, nie podano jakiego typu <i>superiority/ non-inferiority</i> , otwarte	Jakość wyników: średnia	
Jakość badania (ocena metodologii): średnia	Ocena poziomu dowodów: A	
Ograniczenia metodyki: otwarte badanie, niewielkie grupy osób poniżej 100 w ramieniu, dużo osób utracono w trakcie badania.		
Komentarz: populację stanowili młodzi ludzie w wieku 15-21 lat, poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki.		
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)	
Skuteczność kliniczna		
Ukończenie leczenia	RB=3,43 [2,21; 5,50]; p<0,05	
Dawka produktu łączonego buprenorfina/nalokson	2-8 mg/dobę	RB=0,88 [0,53; 1,44]; p>0,05
	9-16 [^] mg/dobę	RB=0,86 [0,66; 1,09]; p>0,05
	17-24 mg/dobę	Peto OR=8,88 [2,47; 31,91]; p<0,05
Uczestnicy, którzy dostarczyli wszystkie zaplanowane próbki moczu do testów toksykologicznych	RB=1,26 [0,97; 1,66]; p>0,05	
Odsetek dostarczonych próbek moczu (nie uwzględniono brakujących próbek)	p=0,01[^]	
Odsetek dostarczonych próbek moczu (uwzględniono brakujące próbki jako wynik pozytywny testu)	p=0,002[^]	
Pozytywny wynik testu toksykologicznego moczu na obecność opiatów	4. tydzień	p<0,001[^]
	8. tydzień	p=0,001[^]
	12. tydzień	p=0,18 [^]
Kontynuacja udziału w badaniu	4. tydzień	RB=1,87 [1,45; 2,48]; p<0,05
	8. tydzień	RB=2,76 [1,91; 4,13]; p<0,05
	12. tydzień	RB=3,43 [2,21; 5,50]; p<0,05 (p<0,001[^])
Udział w dodatkowym leczeniu uzależnienia	12. tydzień	RR=0,11 [0,04; 0,34]; p<0,05 (p<0,001[^])
	12. miesiąc	p=0,10 [^]
Stosowanie opioidów	12. tydzień	p<0,001[^]
	12. miesiąc	p=0,37 [^]
Stosowanie alkoholu	12. tydzień	p=0,42 [^]
	12. miesiąc	p=0,44 [^]
Stosowanie marihuany	12. tydzień	p=0,001[^]
	12. miesiąc	p=0,53 [^]
Stosowanie kokainy	12. tydzień	p=0,001[^]
	12. miesiąc	p=0,006[^]
Udział w sesjach poradnictwa	p<0,001[^]	
Dożylne stosowanie narkotyków	12. tydzień	p<0,01[^]
	12. miesiąc	p=0,23 [^]
Stosowanie dodatkowego leczenia	6. miesiąc	RR=1,20 [0,82; 1,77]; p>0,05
	9. miesiąc	RR=1,45 [0,96; 2,21]; p>0,05
	12. miesiąc	RR=1,33 [0,94; 1,89]; p>0,05 (p=0,10 [^])
Profil bezpieczeństwa		
Najczęściej występującym działaniem niepożądanym był ból głowy, występujący u 16%-21% uczestników.		
Inne działania niepożądane zgłosiło mniej niż 10% uczestników: nudności, bezsenność, ból brzucha, wymioty, niepokój.		
Zanotowano 1 zgon u uczestnika z grupy badanej (12 tygodni leczenia połączeniem buprenorfiny z naloksonem), który przerwał leczenie po przyjęciu 3 dawek, przyczyną zgonu było przedawkowanie metadonu.		
4 uczestników (po 2 z każdej grupy) zakaziło się wirusem zapalenia wątroby typu C w ciągu 12 tygodni trwania badania.		

[^] wartość p podana w publikacji [41].

Tabela 533. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [50]-[51].

[50] Bell et al. 2007, [51] Bell et al. 2008	
Rodzaj badania: randomizowane, wielośrodkowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i> , otwarte	Jakość wyników: średnia
Jakość badania (ocena metodologii): średnia	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metodyki: otwarte badanie, niewielkie grupy osób poniżej 100 w ramieniu, dużo osób utracono w trakcie badania, różnice w charakterystyce wyjściowej populacji.	
Komentarz: poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki.	

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)
Skuteczność kliniczna	
Ukończyli udział w badaniu	RB=1,08 [0,89; 1,34]; p>0,05
Kontynuacja leczenia	RB=1,07 [0,79; 1,45]; p>0,05 (p=0,84 [^])
Czas trwania udziału w badaniu	p>0,05 [^]
Redukcja stosowania heroiny w trakcie badania	p=0,13 [^]
Nie stosowanie heroiny w ciągu 1 miesiąca przed końcem badania	RB=0,74 [0,50; 1,10]; p>0,05 (p=0,14 [^])
Profil bezpieczeństwa	
Ciężkie działania niepożądane (ogółem)	RR=0,19 [0,03; 1,18]; p>0,05
Odnotowano 6 ciężkich działań niepożądanych, wymagających hospitalizacji.	

[^] wartość p podana w publikacji [50].

Tabela 534. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [57]-[59].

[57] Amass et al. 2001, [58] Amass et al. 1999, [59] NCT00000327		
Rodzaj badania: randomizowane, jednoosrodkowe, w układzie naprzemiennym, nie podano jakiego typu <i>superiority/ non-inferiority</i> , podwójnie zamaskowane		Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka		Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: brak opisu metody randomizacji, niewielkie grupy osób poniżej 100 w ramieniu, dużo osób utracono w trakcie badania, zamaskowanie dotyczyło dawki leku, uczestnicy badania i pielęgniarki wiedzieli jaki lek dostają i w jakim schemacie podawania, brak opisu metody zamaskowania, populacja PP, krótki okres leczenia i obserwacji, jednoosrodkowe.		
Komentarz: poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki, brak danych dotyczących profilu bezpieczeństwa.		
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)	
Skuteczność kliniczna		
Pozytywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów	Grupa I vs grupa II	RR=0,83 [0,61; 1,13]; p>0,05
	Grupa I vs grupa III	RR=0,80 [0,59; 1,08]; p>0,05
	Grupa II vs grupa III	RR=0,96 [0,73; 1,27]; p>0,05
Pozytywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność kokainy	Grupa I vs grupa II	RR=1,19 [0,71; 2,00]; p>0,05
	Grupa I vs grupa III	RR=1,92 [1,05; 3,56]; p<0,05
	Grupa II vs grupa III	RR=1,62 [0,86; 3,05]; p>0,05
Pozytywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność amfetaminy	Grupa I vs grupa II	RR=1,17 [0,57; 2,38]; p>0,05
	Grupa I vs grupa III	RR=1,27 [0,61; 2,65]; p>0,05
	Grupa II vs grupa III	RR=1,09 [0,51; 2,33]; p>0,05
Pozytywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność kanabinoidów	Grupa I vs grupa II	RR=0,84 [0,61; 1,15]; p>0,05
	Grupa I vs grupa III	RR=1,19 [0,83; 1,72]; p>0,05
	Grupa II vs grupa III	RR=1,42 [1,01; 2,00]; p<0,05
Pozytywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność benzodiazepin	Grupa I vs grupa II	RR=0,67 [0,44; 0,99]; p>0,05
	Grupa I vs grupa III	RR=1,04 [0,66; 1,64]; p>0,05
	Grupa II vs grupa III	RR=1,56 [1,04; 2,35]; p<0,05
Pozytywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność barbituranów	Grupa I vs grupa II	RR=0,93 [0,48; 1,82]; p>0,05
	Grupa I vs grupa III	RR=2,00 [0,86; 4,68]; p>0,05
	Grupa II vs grupa III	RR=2,14 [0,93; 4,97]; p>0,05
Preferencje uczestników względem opcji leczenia	Grupa I vs grupa II	RB=0,90 [0,52; 1,50]; p>0,05
	Grupa I vs grupa III	RB=0,82 [0,49; 1,29]; p>0,05
	Grupa II vs grupa III	RB=0,91 [0,57; 1,10]; p>0,05
Profil bezpieczeństwa		
Brak analizy profilu bezpieczeństwa		

Tabela 535. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [55]-[57].

[55] Amass et al. 2000, [56] Kamien et al. 1998, [57] NCT00000326		
Rodzaj badania: randomizowane, jednoosrodkowe, w układzie naprzemiennym, nie podano jakiego typu <i>superiority/ non-inferiority</i> , podwójnie zamaskowane		Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka		Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: brak opisu metody randomizacji, niewielkie grupy osób poniżej 100 w ramieniu, dużo osób utracono w trakcie badania, zamaskowanie dotyczyło dawki leku, uczestnicy badania i pielęgniarki wiedzieli jaki lek dostają i w jakim schemacie podawania, brak opisu metody zamaskowania, populacja PP, krótki okres leczenia i obserwacji, jednoosrodkowe.		
Komentarz: poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki, brak danych dotyczących profilu bezpieczeństwa.		

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)	
Skuteczność kliniczna		
Wystąpienie objawów odstawienia (ogółem); produkt łączony buprenorfina/nalokson vs buprenorfina	RR=2,17 [0,60; 8,70]; p>0,05	
Wystąpienie objawów odstawienia u uczestników, którzy przeszli do badania z programu leczenia metadonem; produkt łączony buprenorfina/nalokson vs buprenorfina	Peto OR=7,82 [0,40; 154,28]; p>0,05	
Pozytywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów	Grupa I vs grupa II	RR=0,88 [0,71; 1,09]; p>0,05
	Grupa I vs grupa III	RR=0,99 [0,78; 1,24]; p>0,05
	Grupa II vs grupa III	RR=1,12 [0,90; 1,39]; p>0,05
Pozytywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność kokainy	Grupa I vs grupa II	RR=0,98 [0,70; 1,37]; p>0,05
	Grupa I vs grupa III	RR=0,88 [0,63; 1,21]; p>0,05
	Grupa II vs grupa III	RR=0,90 [0,65; 1,24]; p>0,05
Pozytywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność amfetaminy	Grupa I vs grupa II	RR=0,50 [0,14; 1,78]; p>0,05
	Grupa I vs grupa III	Peto OR=7,51 [0,77; 72,84]; p>0,05
	Grupa II vs grupa III	Peto OR=7,70 [1,53; 38,75]; p<0,05
Pozytywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność kanabinoidów	Grupa I vs grupa II	RR=1,02 [0,76; 1,37]; p>0,05
	Grupa I vs grupa III	RR=1,08 [0,80; 1,46]; p>0,05
	Grupa II vs grupa III	RR=1,06 [0,78; 1,44]; p>0,05
Pozytywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność benzodiazepin	Grupa I vs grupa II	RR=2,17 [0,88; 5,38]; p>0,05
	Grupa I vs grupa III	RR=1,30 [0,60; 2,81]; p>0,05
	Grupa II vs grupa III	RR=0,60 [0,23; 1,54]; p>0,05
Pozytywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność barbituranów	Grupa I vs grupa II	RR=2,25 [0,76; 6,76]; p>0,05
	Grupa I vs grupa III	RR=2,25 [0,76; 6,76]; p>0,05
	Grupa II vs grupa III	RR=1,00 [0,28; 3,58]; p>0,05
Pomiar średnicy źrenicy uczestników badania	Grupa I vs grupa II	MD=-0,20 [-0,90; 0,50]; p>0,05 (p=0,08 [^])
	Grupa I vs grupa III	MD=0,10 [-0,60; 0,80]; p>0,05
	Grupa II vs grupa III	MD=0,30 [-0,40; 1,00]; p>0,05 (p<0,01[^])
Profil bezpieczeństwa		
Brak analizy profilu bezpieczeństwa		

[^] wartości p podane w publikacji [55].

Tabela 536. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [58].

[58] Gunderson et al. 2010		
Rodzaj badania: randomizowane, jednośrodkowe, w układzie równoległym, <i>non-inferiority</i> , otwarte	Jakość wyników: średnia	
Jakość badania (ocena metodologii): średnia	Ocena poziomu dowodów: B	
Ograniczenia metodyki: brak opisu metody randomizacji, otwarte badanie, krótki okres leczenia i obserwacji, niewielkie grupy osób poniżej 100 w ramieniu, charakterystyka wyjściowa populacji wspólna dla obu grup, jednośrodkowe.		
Komentarz: poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki, brak danych dotyczących profilu bezpieczeństwa.		
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)	
Skuteczność kliniczna		
Pomyślna indukcja leczenia w 1. tygodniu	RB=1,00 [0,47; 2,14]; p>0,05	
Stabilizacja leczenia w 4. tygodniu leczenia	RB=1,00 [0,28; 3,60]; p>0,05	
Przedłużające się objawy odstawienia	RR=1,00 [0,35; 2,90]; p>0,05	
Dobowa dawka produktu łączonego buprenorfina/nalokson przyjmowana przez uczestników badania	1. dzień indukcji	MD=-4,00 [-8,38; 0,38]; p>0,05 (p=0,08 [^])
	2. tydzień	MD=-1,00 [-5,84; 3,84]; p>0,05 (p>0,05 [^])
	3. tydzień	MD=-7,00 [-13,93; -0,07]; p<0,05 (p>0,05 [^])
	4. tydzień	MD=-3,00 [-7,84; 1,84]; p>0,05 (p>0,05 [^])
	8. tydzień	MD=-3,00 [-9,14; 3,14]; p>0,05 (p>0,05 [^])
Liczba kontaktów telefonicznych uczestników badania z badaczami	1. tydzień	MD=-2,30 [-5,97; 1,37]; p>0,05 (p>0,05 [^])
	2. tydzień	MD=-0,10 [-1,12; 0,92]; p>0,05 (p>0,05 [^])
	3. tydzień	MD=0,10 [-0,21; 0,41]; p>0,05 (p>0,05 [^])
	4. tydzień	p>0,05 [^]
Czas trwania kontaktów telefonicznych uczestników z badaczami	1. tydzień	MD=-0,90 [-2,04; 0,24]; p>0,05 (p>0,05 [^])
	2. tydzień	MD=0,00 [-1,23; 1,23]; p>0,05 (p>0,05 [^])
	3. tydzień	p>0,05 [^]
	4. tydzień	p>0,05 [^]
Profil bezpieczeństwa		
Brak analizy profilu bezpieczeństwa		

[^] wartości p podane w publikacji [58].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 537. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [59]-[60].

[59] Bickel et al. 2008, [60] NCT00929253		
Rodzaj badania: randomizowane, jednośrodkowe, w układzie równoległym, nie podano jakiego typu <i>superiority/ non-inferiority</i> , podwójnie zamaskowane		Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka		Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: brak opisu metody zamaskowania, niewielkie grupy osób poniżej 100 w ramieniu, dużo osób utracono w trakcie badania, jednośrodkowe.		
Komentarz: poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki, brak danych dotyczących profilu bezpieczeństwa.		
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)	
Skuteczność kliniczna		
Abstynencja od opioidów i kokainy	Grupa I vs grupa II	MD=-3,09 [-5,96; -0,22]; p<0,05 (p=0,04[^])
	Grupa I vs grupa III	MD=-3,29 [-6,03; -0,55]; p<0,05 (p=0,03[^])
	Grupa II vs grupa III	MD=-0,20 [-3,33; 2,93]; p>0,05 (p>0,05 [^])
Dostarczone przez uczestników próbki moczu do testów toksykologicznych	Grupa I vs grupa II	RB=1,02 [0,82; 1,28]; p>0,05 (p=0,10 [^])
	Grupa I vs grupa III	RB=1,02 [0,82; 1,28]; p>0,05 (p=0,05 [^])
Kontynuacja leczenia	Grupa II vs grupa III	RB=1,00 [0,80; 1,25]; p>0,05
	Grupa I vs grupa II	RB=0,93 [0,66; 1,31]; p>0,05
	Grupa I vs grupa III	RB=1,08 [0,75; 1,58]; p>0,05
Ocena jakości przymierza terapeutycznego dokonana przez uczestników	Grupa II vs grupa III	RB=1,17 [0,82; 1,69]; p>0,05
	Grupa I vs grupa II	MD=-0,12 [-0,26; 0,02]; p>0,05
	Grupa I vs grupa III	MD=-0,10 [-0,22; 0,02]; p>0,05
Czas trwania sesji terapeutycznych	Grupa II vs grupa III	MD=0,02 [-0,10; 0,14]; p>0,05
	Grupa I vs grupa II	MD=383,00 [266,86; 499,14]; p<0,05
	Grupa I vs grupa III	MD=-551,00 [-760,67; -341; 33]; p<0,05
	Grupa II vs grupa III	MD=-934,00 [-1118,46; -749,74]; p<0,05
Profil bezpieczeństwa		
Brak analizy profilu bezpieczeństwa		

[^] wartości p podane w publikacji [59].

Tabela 538. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [61]-[66].

[61] Ling et al. 2009, [62] Hillhouse et al. 2011, [63] Back et al. 2011, [64] Barbosa-Leiker et al. 2014, [65] McPherson et al. 2014, [66] NCT00078117		
Rodzaj badania: randomizowane, wielośrodkowe, w układzie równoległym, nie podano jakiego typu <i>superiority/ non-inferiority</i> , otwarte		Jakość wyników: średnia
Jakość badania (ocena metodologii): średnia		Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metodyki: brak opisu metody randomizacji, otwarte badanie, krótki okres leczenia i obserwacji, dużo osób utracono w trakcie badania.		
Komentarz: poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki, brak danych dotyczących profilu bezpieczeństwa.		
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)	
Skuteczność kliniczna		
Ukończenie fazy zmniejszania dawki leku		RB=1,20 [1,08; 1,34]; p<0,05
Negatywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność opiatów	Koniec badania	RB=1,48 [1,18; 1,87]; p<0,05
	1. miesiąc obserwacji	RB=1,00 [0,69; 1,45]; p>0,05
	3. miesiąc obserwacji	RB=0,91 [0,58; 1,42]; p>0,05
Negatywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność innych narkotyków/ leków	Koniec badania	RB=1,32 [0,95; 1,83]; p>0,05
	1. miesiąc obserwacji	RB=0,96 [0,59; 1,54]; p>0,05
	3. miesiąc obserwacji	RB=0,73 [0,40; 1,30]; p>0,05
Ocena w skali COWS (badaczy)	Wstępna	MD=0,38 [-0,30; 1,06]; p>0,05 (p>0,05 [^])
	W fazie indukcji	MD=0,52 [-0,08; 1,12]; p>0,05 (p>0,05 [^])
	W okresie randomizacji	MD=0,02 [-0,21; 0,25]; p>0,05 (p>0,05 [^])
	Koniec badania	MD=0,20 [-0,37; 0,77]; p>0,05 (p>0,05 [^])
	1. miesiąc obserwacji	MD=0,60 [0,21; 0,99]; p<0,05 (p=0,02[^])
	3. miesiąc obserwacji	MD=-0,41 [-0,71; -0,11]; p<0,05 (p>0,05[^])
Ocena w skali ARWS (uczestników)	Wstępna	MD=1,03 [-4,52; 6,58]; p>0,05 (p>0,05 [^])
	W fazie indukcji	MD=3,79 [-1,47; 9,05]; p>0,05 (p>0,05 [^])
	W okresie randomizacji	MD=0,07 [-2,65; 2,79]; p>0,05 (p>0,05 [^])

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



	Koniec badania	MD=3,97 [-0,41; 8,35]; p>0,05 (p>0,05 [^])
	1. miesiąc obserwacji	MD=1,43 [-2,27; 5,13]; p>0,05 (p>0,05 [^])
	3. miesiąc obserwacji	MD=-1,61 [-4,67; 1,45]; p>0,05 (p>0,05 [^])
Ocena w skali VAS (uczestników)	Wstępna	MD=2,99 [-1,20; 7,18]; p>0,05 (p>0,05 [^])
	W fazie indukcji	MD=2,40 [-2,66; 7,46]; p>0,05 (p>0,05 [^])
	W okresie randomizacji	MD=-1,66 [-5,02; 1,70]; p>0,05 (p>0,05 [^])
	Koniec badania	MD=1,26 [-3,69; 6,21]; p>0,05 (p>0,05 [^])
	1. miesiąc obserwacji	MD=3,52 [-1,58; 8,62]; p>0,05 (p>0,05 [^])
	3. miesiąc obserwacji	MD=-4,84 [-9,77; 0,09]; p>0,05 (p>0,05 [^])
	Stosowanie dodatkowych leków	RR=0,67 [0,37; 1,19]; p>0,05
Liczba dodatkowych leków	MD=-0,25 [-0,38; -0,12]; p<0,05 (p>0,05 [^])	
Ocena zadowolenia z leczenia	Koniec badania	p>0,05 [^]
	1. miesiąc obserwacji	p>0,05 [^]
	3. miesiąc obserwacji	MD=-0,47 [-0,73; -0,21]; p<0,05 (p=0,03 [^])
Profil bezpieczeństwa		
Brak analizy profilu bezpieczeństwa		

[^] wartości p podane w publikacji [61].

Tabela 539. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [67]-[68].

[67] Miotto et al. 2012, [68] Cunningham-Rathner et al. 2001			
Rodzaj badania: randomizowane, wielośrodkowe, w układzie równoległym, nie podano jakiego typu <i>superiority/ non-inferiority</i> , otwarte		Jakość wyników: średnia	
Jakość badania (ocena metodologii): średnia		Ocena poziomu dowodów: A	
Ograniczenia metodyki: brak danych czy badanie było zamaskowane, w ilu ośrodkach je prowadzono, niewielkie grupy poniżej 100 osób w ramieniu, dużo uczestników tracono w trakcie badania, różnice w charakterystyce wyjściowej populacji, populacja PP.			
Komentarz: badanie opisano w oparciu o doniesienie konferencyjne, brak analizy profilu bezpieczeństwa, poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki.			
Oceniany parametr kliniczny		Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)	
Skuteczność kliniczna			
Dawka buprenorfiny w produkcie łączonym buprenorfina/nalokson	Grupa I vs grupa II	MD=0,95 [-0,73; 2,63]; p>0,05	
	Grupa I vs grupa III	MD=3,82 [1,77; 5,87]; p<0,05	
	Grupa II vs grupa III	MD=2,87 [0,82; 4,92]; p<0,05	
Kontynuacja leczenia	9. tydzień	Grupa I vs grupa II	RB=0,98 [0,61; 1,56]; p>0,05
		Grupa I vs grupa III	RB=1,36 [0,79; 2,37]; p>0,05
	12. tydzień	Grupa II vs grupa III	RB=1,38 [0,83; 2,38]; p>0,05
		Grupa I vs grupa II	RB=0,70 [0,39; 1,19]; p>0,05
	20. tydzień	Grupa I vs grupa III	RB=0,96 [0,51; 1,79]; p>0,05
		Grupa II vs grupa III	RB=1,38 [0,83; 2,38]; p>0,05
	24. tydzień	Grupa I vs grupa II	RB=0,42 [0,19; 0,86]; p<0,05
		Grupa I vs grupa III	RB=0,64 [0,27; 1,45]; p>0,05
	Czas kontynuowania leczenia	Grupa II vs grupa III	RB=1,55 [0,88; 2,82]; p>0,05
		Grupa I vs grupa II	RB=0,28 [0,11; 0,69]; p<0,05
		Grupa I vs grupa III	RB=0,46 [0,16; 1,21]; p>0,05
	Ukończenie udziału w badaniu	Grupa II vs grupa III	RB=1,60 [0,87; 3,03]; p>0,05
Grupa I vs grupa II		MD=-10,89 [-20,54; -1,24]; p<0,05	
Grupa I vs grupa III		MD=-4,56 [-14,11; 4,99]; p>0,05	
Ukończenie udziału w badaniu	Grupa II vs grupa III	MD=6,33 [-4,25; 16,91]; p>0,05	
	Grupa I vs grupa II	RB=0,20 [0,05; 0,69]; p<0,05	
	Grupa I vs grupa III	RB=0,24 [0,06; 0,85]; p<0,05	
Ukończenie udziału w badaniu	Grupa II vs grupa III	RB=1,20 [0,61; 2,39]; p>0,05	
	Profil bezpieczeństwa		
	brak analizy profilu bezpieczeństwa		

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 540. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [69]-[71].

[69] Blondell et al. 2010, [70]-[71] NCT00552578	
Rodzaj badania: randomizowane, jednoosrodkowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i> , otwarte	Jakość wyników: średnia
Jakość badania (ocena metodologii): średnia	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: otwarte badanie, niewielkie grupy poniżej 100 osób w ramieniu, jednoosrodkowe.	
Komentarz: poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)
Skuteczność kliniczna	
Przerwanie leczenia (ogółem)	RR=0,17 [0,03; 0,67]; p<0,05
Przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności	Peto OR=0,04 [0,01; 0,39]; p<0,05
Ukończenie udziału w badaniu	RB=23,17 [2,57; 208,60]; p<0,05 (p=0,015 [^])
Powrót do stosowania opioidów	RR=2,00 [0,69; 7,11]; p>0,05 (p=0,523 [^])
Poprawa jakości życia	RB=1,00 [0,44; 2,26]; p>0,05
Profil bezpieczeństwa	
Nie odnotowano żadnego przypadku wystąpienia działania niepożądanego, w tym również ciężkiego działania niepożądanego.	

[^] wartość p podana w publikacjach [69], [71].

Tabela 541. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [72]-[74].

[72] Lucas et al. 2012, [73] Sugarman et al. 2011, [74] NCT00270257	
Rodzaj badania: randomizowane, wielooosrodkowe, w układzie równoległym, nie podano jakiego typu <i>superiority/ non-inferiority</i> , otwarte	Jakość wyników: średnia
Jakość badania (ocena metodologii): średnia	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metodyki: brak opisu metody randomizacji, otwarte badanie, niewielkie grupy poniżej 100 osób w ramieniu, wspólne dane dla charakterystyki wyjściowej populacji.	
Komentarz: badanie w toku, dostępne są tylko wyniki wstępne, poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki, brak analizy skuteczności klinicznej.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)
Skuteczność kliniczna	
Brak analizy skuteczności klinicznej	
Profil bezpieczeństwa	
Stężenie hemoglobiny [g/dL]	p=0,85 [^]
Liczba płytek krwi [K/mm ³]	p<0,001 [^]
Liczba leukocytów [K/mm ³]	p=0,30 [^]
Stężenie kreatyniny [mg/dL]	p<0,001 [^]
Stężenie aminotransferazy alaninowej [jednostki/L]	p<0,001 [^]
Stężenie całkowitej bilirubiny [mg/dL]	p<0,001 [^]

[^] wartości podane w publikacji [72].

Tabela 542. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opiatów [75]-[76].

[75] Fiellin et al. 2013, [76] Cutter et al. 2010	
Rodzaj badania: randomizowane, jednoosrodkowe, w układzie równoległym, brak danych czy <i>superiority/ non-inferiority</i> , otwarte	Jakość wyników: średnia
Jakość badania (ocena metodologii): średnia	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: brak opisu metody randomizacji, brak podwójnego zamaskowania, niewielkie grupy <100 osób w ramieniu, jednoosrodkowe, brak oceny profilu bezpieczeństwa.	
Komentarz: poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)
Skuteczność kliniczna	
Odbyte wizyty kontrolne w ośrodku	MD= -1,3 [-2,09; -0,51], p>0,05 (p=0,002 [^])

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Ukończenie udziału w badaniu	RB=0,86 [0,58; 1,26], p>0,05 (p=0,43 [^])
Zmiana terapii	RR=0,80 [0,48; 1,32], p>0,05 (p=0,39 [^])
Profil bezpieczeństwa	
Nie oceniano	

[^] wartości podane w publikacji [75].

Tabela 543. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [77]-[78].

[77] Edelman et al. 2013, [78] NCT00548275		
Rodzaj badania: randomizowane, jednoosódkowe, w układzie równoległym, nie podano jakiego typu było to badanie <i>superiority/ non-inferiority</i> , otwarte	Jakość wyników: średnia	
Jakość badania (ocena metodologii): średnia	Ocena poziomu dowodów: B	
Ograniczenia metodyki: otwarte, jednoosódkowe, brak opisu metody randomizacji, krótki okres leczenia i obserwacji, niewielkie liczebności grup poniżej 100 osób w ramieniu, utrata dużej liczby uczestników w trakcie badania.		
Komentarz: poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki, brak analizy profilu bezpieczeństwa.		
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)	
Skuteczność kliniczna		
Ukończenie leczenia farmakologicznego	RB=1,20 [0,76; 2,00]; p>0,05 (p=0,41 [^])	
Ukończenie udziału w sesjach poradnictwa	RB=1,20 [0,76; 2,00]; p>0,05 (p=0,40 [^])	
Czas trwania leczenia [tygodnie]	MD=0,5 [-1,76; 2,76]; p>0,05 (p=0,44 [^])	
Liczba odbytych sesji poradnictwa [n]	MD=0,3 [-0,53; 1,13]; p>0,05 (p=0,61 [^])	
Czas trwania odbytych sesji poradnictwa [minuty]	MD=-3,5 [-5,35; -1,65]; p<0,05 (p=0,002[^])	
Negatywne wyniki testów toksykologicznych moczu [%]	na obecność opioidów	MD=-7,3 [-36,83; 22,23]; p>0,05 (p=0,26 [^])
	na obecność kokainy	MD=11,5 [-18,76; 41,76]; p>0,05 (p=0,46 [^])
Czas trwania abstynencji [tygodnie]	od opioidów	MD=-1,4 [-3,74; 0,94]; p>0,05 (p=0,27 [^])
	od kokainy	MD=0,4 [-2,21; 3,02]; p>0,05 (p=0,79 [^])
Udział w testach na obecność wirusa HIV	RB=1,17 [0,84; 1,72]; p>0,05 (p=0,28 [^])	
Liczba odbytych sesji poradnictwa [n]	MD=-1,7 [-2,04; -1,36]; p<0,05 (p<0,001[^])	
Czas trwania odbytych sesji poradnictwa [minuty]	MD=-8,0 [-11,57; -4,43]; p<0,05 (p<0,001[^])	
Ocena jakości życia	MD=-9,5 [-19,52; 0,52]; p>0,05	
Profil bezpieczeństwa		
brak analizy profilu bezpieczeństwa		

[^] wartości podane w publikacji [77].

Tabela 544. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [79].

[79] Mitchell et al. 2013		
Rodzaj badania: randomizowane, wieloośrodkowe, w układzie równoległym, typu <i>superiority</i> , otwarte	Jakość wyników: średnia	
Jakość badania (ocena metodologii): średnia	Ocena poziomu dowodów: A	
Ograniczenia metodyki: otwarte.		
Komentarz: poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki, brak analizy profilu bezpieczeństwa.		
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)	
Skuteczność kliniczna		
Ukończenie udziału w badaniu	3 miesiące	RB=1,01 [0,96; 1,07]; p>0,05
	6 miesięcy	RB=1,03 [0,96; 1,10]; p>0,05
Czas trwania odbytych sesji poradnictwa w tygodniu - ogółem [godziny]	MD=-1,56 [-1,90; -1,22]; p<0,05 (p<0,001[^])	
Czas trwania odbytych sesji poradnictwa w tygodniu - indywidualnych [godziny]	MD=-0,04 [-0,08; -0,0001]; p<0,05 (p<0,05[^])	
Obciążenie uczestników	MD=-5,87 [-10,23; -1,51]; p<0,05 (p<0,05[^])	
Kontynuacja leczenia	3 miesiące	RB=1,01 [0,88; 1,16]; p>0,05
	6 miesięcy	RB=1,04 [0,85; 1,26]; p>0,05
Spełnienie kryteriów uzależnienia od opioidów	3 miesiące	RR=0,77 [0,49; 1,20]; p>0,05
	6 miesięcy	RR=1,00 [0,64; 1,55]; p>0,05
Spełnienie kryteriów uzależnienia od kokainy	3 miesiące	RR=0,69 [0,36; 1,31]; p>0,05
	6 miesięcy	RR=0,99 [0,53; 1,87]; p>0,05
Pozytywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów	3 miesiące	RR=1,11 [0,87; 1,42]; p>0,05
	6 miesięcy	RR=1,13 [0,91; 1,41]; p>0,05

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Pozytywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność kokainy	3 miesiące	RR=0,92 [0,68; 1,23]; p>0,05
	6 miesięcy	RR=1,07 [0,81; 1,41]; p>0,05
Liczba dni stosowania heroiny w ciągu ostatnich 30 dni	3 miesiące	MD=0,5 [-1,20; 2,20]; p>0,05
	6 miesięcy	MD=0,7 [-1,16; 2,56]; p>0,05
Liczba dni stosowania kokainy w ciągu ostatnich 30 dni	3 miesiące	MD=0,0 [-1,39; 1,39]; p>0,05
	6 miesięcy	MD=0,0 [-1,25; 1,25]; p>0,05
Liczba dni, w czasie których złamano prawo w ciągu ostatnich 30 dni	3 miesiące	MD=-0,7 [-1,96; 0,56]; p>0,05
	6 miesięcy	MD=-0,5 [-1,74; 0,74]; p>0,05
Stan kliniczny [punkty]	3 miesiące	MD=-0,01 [-0,09; 0,07]; p>0,05
	6 miesięcy	MD=0,03 [-0,05; 0,11]; p>0,05
Zatrudnienie [punkty]	3 miesiące	MD=0,03 [-0,03; 0,09]; p>0,05
	6 miesięcy	MD=0,04 [-0,02; 0,10]; p>0,05
Stosowanie alkoholu [punkty]	3 miesiące	MD=0,0 [-0,03; 0,03]; p>0,05
	6 miesięcy	MD=-0,02 [-0,05; 0,01]; p>0,05
Stosowanie narkotyków/leków [punkty]	3 miesiące	MD=0,0 [-0,03; 0,03]; p>0,05
	6 miesięcy	MD=0,0 [-0,03; 0,03]; p>0,05
Niewchodzenie w konflikt z prawem [punkty]	3 miesiące	MD=-0,04 [-0,08; 0,003]; p>0,05
	6 miesięcy	MD=-0,01 [-0,04; 0,02]; p>0,05
Kontakty z rodziną/społeczne [punkty]	3 miesiące	MD=-0,02 [-0,08; 0,04]; p>0,05
	6 miesięcy	MD=0,0 [-0,06; 0,06]; p>0,05
Stan psychiczny [punkty]	3 miesiące	MD=-0,03 [-0,09; 0,03]; p>0,05
	6 miesięcy	MD=-0,01 [-0,07; 0,05]; p>0,05
Stan fizyczny [punkty]	3 miesiące	MD=-1,80 [-6,47; 2,87]; p>0,05
	6 miesięcy	MD=-2,37 [-7,20; 2,46]; p>0,05
Stan psychiczny [punkty]	3 miesiące	MD=0,74 [-3,23; 4,71]; p>0,05
	6 miesięcy	MD=-2,53 [-6,81; 1,75]; p>0,05
Kontakty społeczne [punkty]	3 miesiące	MD=0,85 [-4,44; 6,14]; p>0,05
	6 miesięcy	MD=1,04 [-4,04; 6,12]; p>0,05
Otoczenie [punkty]	3 miesiące	MD=-1,29 [-5,31; 2,73]; p>0,05
	6 miesięcy	MD=-1,06 [-5,07; 2,95]; p>0,05
Dożylne przyjmowanie narkotyków [n]	3 miesiące	MD=0,19 [-0,02; 0,40]; p>0,05
	6 miesięcy	MD=0,08 [-0,07; 0,23]; p>0,05
Współzycie bez zabezpieczeń [n]	3 miesiące	MD=-0,04 [-0,50; 0,42]; p>0,05
	6 miesięcy	MD=0,15 [-0,29; 0,59]; p>0,05
Profil bezpieczeństwa		
brak analizy profilu bezpieczeństwa		

^ wartości podane w publikacji [79].

Tabela 545. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [87]-[88].

[80] Nielsen et al. 2012, [81] NCT00591617		
Rodzaj badania: randomizowane, jednośrodkowe, w układzie równoległym, nie podano jakiego typu było to badanie <i>superiority/ non-inferiority</i> , otwarte	Jakość wyników: średnia	
Jakość badania (ocena metodologii): średnia	Ocena poziomu dowodów: B	
Ograniczenia metodyki: otwarte, jednośrodkowe, brak opisu metody randomizacji, populacja PP.		
Komentarz: poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki, brak analizy profilu bezpieczeństwa, opublikowane wyniki tylko analizy wtórnej.		
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)	
Skuteczność kliniczna		
Dawka buprenorfiny w produkcie łączonym buprenorfina/nalokson	1. dnia	MD=0,6 [-0,63; 1,83]; p>0,05 (p=0,265 [^])
	7. dnia	MD=0,6 [-1,22; 2,42]; p>0,05 (p=0,506 [^])
Ocena w skali VAS przed rozpoczęciem leczenia	nasilenia głodu narkotykowego	MD=-1,3 [-8,66; 6,06]; p>0,05 (p=0,740 [^])
	nasilenia objawów odstawienia	MD=1,9 [-4,45; 8,25]; p>0,05 (p=0,550 [^])
Ocena nasilenia objawów odstawienia w skali COWS	przed rozpoczęciem leczenia	MD=-1,3 [-2,40; -0,20]; p<0,05 (p=0,014[^])
	1 godzinę po 1. dawce	MD=-1,8 [-3,05; -0,55]; p<0,05 (p=0,008[^])
Redukcja objawów odstawienia w skali COWS		RB=0,55 [0,22; 1,29]; p>0,05 (p=0,180 [^])
Kontynuacja leczenia		RB=1,14 [0,99; 1,28]; p>0,05 (p=0,085 [^])
Profil bezpieczeństwa		
brak analizy profilu bezpieczeństwa		

^ wartości podane w publikacji [80].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 546. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [89].

[89] Liebschutz et al. 2014	
Rodzaj badania: randomizowane, jednośrodkowe, w układzie równoległym, nie podano jakiego typu było to badanie <i>superiority/ non-inferiority</i> , otwarte	Jakość wyników: średnia
Jakość badania (ocena metodologii): średnia	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: otwarte, jednośrodkowe, nieprawidłowa metoda randomizacji (randomizacja blokowa).	
Komentarz: poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki, brak analizy profilu bezpieczeństwa.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)
Skuteczność kliniczna	
Przystąpienie do programu OAT w ciągu 6 miesięcy od hospitalizacji	RB=6,05 [3,24; 11,85]; p>0,05
Uczestnictwo w programie OAT po 6 miesiącach od hospitalizacji	RB=5,58 [1,48; 21,83]; p>0,05
Profil bezpieczeństwa	
brak analizy profilu bezpieczeństwa	

Tabela 547. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [82]-[83].

[82] Lucas et al. 2010, [83] NCT00130819		
Rodzaj badania: randomizowane, jednośrodkowe, w układzie równoległym, nie podano jakiego typu <i>superiority/ non-inferiority</i> , otwarte	Jakość wyników: średnia	
Jakość badania (ocena metodologii): średnia	Ocena poziomu dowodów: B	
Ograniczenia metodyki: brak opisu metody randomizacji, otwarte badanie, krótki okres leczenia i obserwacji, dużo osób utracono w trakcie badania, jednośrodkowe.		
Komentarz: populacja osób zakażonych wirusem HIV, niewielkie grupy poniżej 100 w ramieniu, brak danych dotyczących profilu bezpieczeństwa, poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki.		
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)	
Skuteczność kliniczna		
Kontynuacja udziału w badaniu	1. miesiąc	RB=0,99 [0,75; 1,31]; p>0,05
	3. miesiąc	RB=0,91 [0,70; 1,17]; p>0,05
	6. miesiąc	RB=0,99 [0,74; 1,32]; p>0,05
	9. miesiąc	RB=0,92 [0,65; 1,29]; p>0,05
	12. miesiąc	RB=0,85 [0,60; 1,20]; p>0,05
Rozpoczęcie leczenia w ciągu pierwszych 2 tygodni trwania badania	RB=7,97 [3,71; 18,45]; p<0,05 (p<0,001 [^])	
Udział w badaniu	RB=1,83 [1,27; 2,75]; p<0,05 (p<0,001 [^])	
Pozytywny wynik testu toksykologicznego moczu na obecność	opioioidów	p=0,015 [^]
	kokainy	p=0,012 [^]
Wizyty w ośrodku odbyte w związku z leczeniem zakażenia wirusem HIV	p=0,047 [^]	
Czas trwania leczenia przeciwwirusowego	p=0,85 [^]	
Zmiany stężenia RNA wirusa HIV względem wartości wstępnych	p=0,31 [^]	
Zmiany liczby limfocytów CD4 względem wartości wstępnych	p=0,16 [^]	
≥1 wizyta odbyta w ambulatorium lub hospitalizacja	RR=0,96 [0,56; 1,66]; p>0,05 (p=1,00 [^])	
Profil bezpieczeństwa		
Brak analizy profilu bezpieczeństwa		

[^] wartości podana w publikacji [82].

Tabela 548. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [84].

[84] Sullivan et al. 2006	
Rodzaj badania: randomizowane, jednośrodkowe, w układzie równoległym, nie podano jakiego typu <i>superiority/ non-inferiority</i> , otwarte	Jakość wyników: średnia
Jakość badania (ocena metodologii): średnia	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: brak opisu metody randomizacji, otwarte badanie, krótki okres leczenia i obserwacji, dużo osób utracono w trakcie badania, niewielkie grupy poniżej 100 osób w ramieniu, wspólna charakterystyka wyjściowa populacji, jednośrodkowe, populacja PP.	
Komentarz: większość wyników podano wspólnie dla obu porównywanych grup, badanie prowadzono na populacji osób zakażonych wirusem HIV, brak danych dotyczących profilu bezpieczeństwa, poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



	min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)
Skuteczność kliniczna	
Zmiany w stosowaniu narkotyków po 3 miesiącach leczenia względem wartości wstępnych	p=0,36 [^]
Odsetek dni stosowania narkotyków po 3 miesiącach leczenia względem wartości wstępnych	p=0,40 [^]
Zmiana w liczbie limfocytów CD4 w ciągu 12 tygodni leczenia względem wartości wstępnych	p=0,56 [^]
Zmiana w stężeniu RNA wirusa HIV-1 w ciągu 12 tygodni leczenia względem wartości wstępnych	p<0,05[^]
Stosowanie się do zaleceń leczenia po 3 miesiącach leczenia względem wartości wstępnych	p=0,03[^]
Stosowania się do leczenia za pomocą leków przeciwwirusowych po 3 miesiącach leczenia względem wartości wstępnych	p>0,05 [^]
Zmiana stężenia aminotransferazy alaninowej w trakcie 12 tygodni trwania badania	p=0,71 [^]
Zmiana stężenia aminotransferazy asparaginianowej w trakcie 12 tygodni trwania badania	p=0,56 [^]
Zachowania zwiększające ryzyko przekazania zakażenia wirusem HIV zmiana w 3. miesiącu leczenia względem oceny wstępnej	p=0,31 [^]
Zachowania seksualne zwiększające ryzyko przekazania zakażenia wirusem HIV względem oceny wstępnej	p=0,84 [^]
Zachowania związane ze stosowaniem narkotyków zwiększające ryzyko przekazania zakażenia wirusem HIV względem oceny wstępnej	p=0,06 [^]
Ocena stanu zdrowia względem oceny wstępnej	p=0,60 [^]
Wpływ poradnictwa psychospołecznego na kontynuowanie leczenia	p=0,14 [^]
Profil bezpieczeństwa	
Brak analizy profilu bezpieczeństwa	

[^] wartość p podana w publikacji [84].

Tabela 549. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opiatów [85]-[86].

[85] Tetrault et al. 2012; [86] NCT00317460		
Rodzaj badania: randomizowane, jednoosrodkowe, w układzie równoległym, brak danych czy <i>superiority/ non-inferiority</i> , otwarte	Jakość wyników: średnia	
Jakość badania (ocena metodologii): średnia	Ocena poziomu dowodów: B	
Ograniczenia metodyki: brak opisu metody randomizacji, brak podwójnego zamaskowania, niewielkie grupy <100 osób w ramieniu, jednoosrodkowe, krótki okres leczenia (12 tygodni), różnice w charakterystyce populacji, brak oceny profilu bezpieczeństwa.		
Komentarz: poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki.		
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)	
Skuteczność kliniczna		
Ukończenie udziału w badaniu	RB=0,74 [0,47; 1,08], p>0,05 (p=0,10 [^])	
Maksymalny czas trwania abstynencji od opioidów [N; dni]	MD=0,3 [-1,93; 2,54], p>0,05 (p=0,82 [^])	
Czas trwania stosowania się do zaleceń leczenia buprenorfiną/naloksonem [%; dni]	MD=3,0 [-8,56; 14,56], p>0,05 (p=0,70 [^])	
Czas trwania stosowania się do zaleceń leczenia przeciwwirusowego [%; dni]	MD= -7,8 [-23,53; 7,93], p>0,05 (p=0,56 [^])	
Negatywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność opioidów [%]	MD=5,4 [-13,13; 23,93], p>0,05 (p=0,54 [^])	
Negatywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność kokainy [%]	MD= -6,8 [-31,05; 17,44], p>0,05 (p=0,59 [^])	
Ogólna ocena w skali ARI	Wartości wstępne	MD= -24,3 [-50,31; 1,71], p>0,05
	1. miesiąc	MD=8,7 [-8,05; 25,45], p>0,05
	2. miesiąc	MD= -10,0 [-36,80; 16,80], p>0,05
	3. miesiąc	MD=4,0 [-17,77; 25,77], p>0,05
Ocena w subskali ARI – ryzykowne zachowania seksualne	Wartości wstępne	MD= -12,3 [-21,2; -3,36], p<0,05
	1. miesiąc	MD= -0,6 [-9,34; 8,15], p>0,05
	2. miesiąc	MD= -5,1 [-15,66; 5,46], p>0,05
	3. miesiąc	MD= -5,4 [-15,92; 5,12], p>0,05
Ocena w subskali ARI – ryzykowne zachowania związane ze stosowaniem narkotyków	Wartości wstępne	MD= -6,9 [-16,92; 3,12], p>0,05
	1. miesiąc	MD= -5,7 [-10,8; -0,58], p<0,05
	2. miesiąc	MD= -11,5 [-17,32; -5,68], p<0,05
	3. miesiąc	MD= -5,7 [-10,96; -0,44], p<0,05
Wykrywalny poziom wirerii	Wartości wstępne	RR=1,06 [0,63; 1,75], p>0,05
	1. miesiąc	RR=0,83 [0,48; 1,40], p>0,05
	2. miesiąc	RR=0,66 [0,31; 1,34], p>0,05
	3. miesiąc	RR=1,26 [0,63; 2,54], p>0,05
Ocena w subskali ARI – ryzykowne zachowania seksualne w trakcie odurzenia	Wartości wstępne	RR=0,45 [0,17; 1,16], p>0,05
	1. miesiąc	Peto OR=0,13 [0,02; 0,80], p<0,05
	2. miesiąc	Peto OR=11 [0,02; 0,49], p<0,05
	3. miesiąc	Peto OR=0,13 [0,02; 0,80], p<0,05

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Dawka buprenorfiny/nalsoksonu [mg/dobę]	1. miesiąc	MD= -0,9 [-3,51; 1,71], p>0,05
	2. miesiąc	MD= -0,1 [-0,53; 0,33], p>0,05
	3. miesiąc	MD= -0,2 [-0,54; 0,14], p>0,05
Odbyte wizyty kontrolne w miesiącu [N]	1. miesiąc	MD= -0,2 [-0,60; 0,20], p>0,05
	2. miesiąc	MD= -1,2 [-3,31; 0,91], p>0,05
	3. miesiąc	MD=1,2 [-0,59; 2,99], p>0,05
Czas trwania wizyt kontrolnych w miesiącu [minuty]	1. miesiąc	MD=1,0 [-1,56; 3,56], p>0,05
	2. miesiąc	MD= -0,12 [-0,31; 0,07], p>0,05
	3. miesiąc	MD= -0,12 [-0,52; 0,28], p>0,05
Nieodbyte wizyty kontrolne w miesiącu [N]	1. miesiąc	MD=0,07 [-0,36; 0,50], p>0,05
	2. miesiąc	MD= -0,9 [-3,51; 1,71], p>0,05
	3. miesiąc	MD= -0,1 [-0,53; 0,33], p>0,05
Profil bezpieczeństwa		
Nie oceniano		

^ wartości podane w publikacji [85].

Tabela 550. Ocena jakości danych z nierandomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w różnych schematach terapeutycznych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [89].

[89] Mintzer et al. 2004		
Rodzaj badania: nierandomizowane, jednośrodkowe, w układzie naprzemiennym, nie podano jakiego typu <i>superiority/ non-inferiority</i> , podwójnie zamaskowane		Jakość wyników: niska
Jakość badania (ocena metodologii): niska		Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: brak opisu metody zamaskowania, jednośrodkowe, krótki okres leczenia i obserwacji, niewielkie grupy poniżej 100 osób w ramieniu, populacja PP i ITT.		
Komentarz: poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki, badanie nieopublikowane, dane pochodzą ze stron rejestru badań klinicznych.		
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)	
Skuteczność kliniczna		
Produkt łączony buprenorfina/nalsokson 8 mg/dobę+2 mg/dobę vs produkt łączony buprenorfina/nalsokson 16 mg/dobę+4 mg/dobę		
Test DSST (odpowiedzi [n]) N=8	prawidłowe	MD=-1,31 [-10,85; 8,23]; p>0,05
	próby	MD=2,02 [-9,18; 13,22]; p>0,05
Test TMT (czas odpowiedzi [s]), N=8	A	MD=-2,51 [-17,84; 12,82]; p>0,05
	B	MD=-4,54 [-27,10; 18,02]; p>0,05
Test percepcji czasu (czas odpowiedzi [s]), N=8	odcinki 5 s	MD=0,19 [-0,46; 0,84]; p>0,05
	odcinki 20 s	MD=-0,56 [-3,22; 2,10]; p>0,05
	odcinki 80 s	MD=-2,21 [-17,56; 13,14]; p>0,05
Test rozpoznania cyfr (prawidłowe odpowiedzi [n]), N=8		
Test <i>n-back</i> (odpowiedzi [n]) N=8	Kontrola	MD=0,16 [-2,94; 3,26]; p>0,05
	1 pozycja wstecz	MD=0,13 [-0,16; 0,42]; p>0,05
	2 pozycje wstecz	MD=0,20 [-0,85; 1,25]; p>0,05
Test <i>n-back</i> czas odpowiedzi [ms], N=5	Kontrola	MD=-21,00 [-221,13; 179,13]; p>0,05
	1 pozycja wstecz	MD=-42,00 [-254,49; 170,49]; p>0,05
	2 pozycje wstecz	MD=-115,00 [-604,72; 74,72]; p>0,05
Test pamięci rozpoznawczej (odpowiedzi [n]), N=7	odpowiedzi	MD=-0,33 [-1,06; 0,40]; p>0,05
	odpowiedzi zależne	MD=-0,18 [-0,58; 0,22]; p>0,05
Test metapamięci (odpowiedzi [n]), N=6		
Test przypomnienia słów (ang. <i>free recall</i>), (prawidłowe odpowiedzi [n]), N=8		
MD=0,10 [-0,43; 0,63]; p>0,05		
Test przypomnienia słów (ang. <i>free recall</i>), (prawidłowe odpowiedzi [n]), N=8		
MD=0,37 [-8,37; 9,11]; p>0,05		
Produkt łączony buprenorfina/nalsokson 8 mg/dobę+2 mg/dobę vs produkt łączony buprenorfina/nalsokson 32 mg/dobę+8 mg/dobę		
Test DSST (odpowiedzi [n]) N=8	prawidłowe	MD=-4,62 [-14,77; 5,53]; p>0,05
	próby	MD=-1,29 [-11,64; 9,06]; p>0,05
Test TMT (czas odpowiedzi [s]), N=8	A	MD=-7,38 [-29,99; 15,23]; p>0,05
	B	MD=-0,17 [-29,09; 28,75]; p>0,05
Test percepcji czasu (czas odpowiedzi [s]), N=8	odcinki 5 s	MD=-0,51 [-2,18; 1,16]; p>0,05
	odcinki 20 s	MD=-1,23 [-3,19; 0,73]; p>0,05
	odcinki 80 s	MD=-6,84 [-17,35; 3,67]; p>0,05
Test rozpoznania cyfr (prawidłowe odpowiedzi [n]), N=8		
MD=-1,26 [-3,87; 1,35]; p>0,05		
Test <i>n-back</i> (odpowiedzi [n]) N=8	Kontrola	MD=0,12 [-0,14; 0,38]; p>0,05
	1 pozycja wstecz	MD=-0,30 [-1,23; 0,63]; p>0,05
	2 pozycje wstecz	MD=-0,20 [-0,95; 0,55]; p>0,05
Test <i>n-back</i> czas odpowiedzi [ms], N=5	Kontrola	MD=-12,00 [-182,63; 158,63]; p>0,05
	1 pozycja wstecz	MD=-28,00 [-235,90; 179,90]; p>0,05
	2 pozycje wstecz	MD=23,00 [-167,33; 213,33]; p>0,05

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Test pamięci rozpoznawczej (odpowiedzi [n]), N=7	odpowiedzi	MD=0,31 [-0,21; 0,83]; p>0,05 (p<0,05 ^)
	odpowiedzi zależne	MD=-0,14 [-0,65; 0,37]; p>0,05
Test metapamięci (odpowiedzi [n]), N=6		MD=0,41 [-0,32; 1,14]; p>0,05
Test przypominania słów (ang. <i>free recall</i>), (prawidłowe odpowiedzi [n]), N=8		MD=1,75 [-6,18; 9,68]; p>0,05
Produkt łączony buprenorfina/nalsokson 16 mg/dobę+4 mg/dobę vs produkt łączony buprenorfina/nalsokson 32 mg/dobę+8 mg/dobę		
Test DSST (odpowiedzi [n]) N=8	prawidłowe	MD=-3,31 [-13,54; 6,92]; p>0,05
	próby	MD=-3,31 [-13,47; 6,85]; p>0,05
Test TMT (czas odpowiedzi [s]), N=8	A	MD=-4,87 [-27,02; 17,28]; p>0,05
	B	MD=4,37 [-19,23; 27,97]; p>0,05
Test percepcji czasu (czas odpowiedzi [s]), N=8	odcinki 5 s	MD=-0,70 [-2,35; 0,95]; p>0,05
	odcinki 20 s	MD=-0,67 [-2,83; 1,49]; p>0,05
	odcinki 80 s	MD=-4,63 [-20,18; 10,92]; p>0,05
Test rozpoznania cyfr (prawidłowe odpowiedzi [n]), N=8		MD=-1,42 [-4,29; 1,45]; p>0,05
Test <i>n-back</i> (odpowiedzi [n]) N=8	Kontrola	MD=-0,01 [-0,32; 0,30]; p>0,05
	1 pozycja wstecz	MD=-0,50 [-1,24; 0,24]; p>0,05
	2 pozycje wstecz	MD=-0,43 [1,13; 0,27]; p>0,05
Test <i>n-back</i> czas odpowiedzi [ms], N=5	Kontrola	MD=9,00 [-197,88; 215,88]; p>0,05
	1 pozycja wstecz	MD=14,00 [-208,55; 236,55]; p>0,05
	2 pozycje wstecz	MD=138,00 [-47,32; 323,32]; p>0,05
Test pamięci rozpoznawczej (odpowiedzi [n]), N=7	odpowiedzi	MD=0,64 [-0,04; 1,32]; p>0,05 (p<0,05 ^)
	odpowiedzi zależne	MD=0,04 [-0,47; 0,55]; p>0,05
Test metapamięci (odpowiedzi [n]), N=6		MD=0,31 [-0,37; 0,99]; p>0,05
Test przypominania słów (ang. <i>free recall</i>), (prawidłowe odpowiedzi [n]), N=8		MD=1,38 [-6,70; 9,46]; p>0,05
Profil bezpieczeństwa		
Brak analizy profilu bezpieczeństwa		

^ wartość p podana w publikacji [89].

Tabela 551. Ocena jakości danych z nierandomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opiatów [90].

[90] Moore et al. 2012		
Rodzaj badania: nierandomizowane, jednośrodkowe, w układzie równoległym, brak danych czy <i>superiority/ non-inferiority</i> , otwarte	Jakość wyników: średnia	
Jakość badania (ocena metodologii): średnia	Ocena poziomu dowodów: B	
Ograniczenia metodyki: brak opisu metody randomizacji, brak podwójnego zamaskowania, niewielkie grupy <100 osób w ramieniu, jednośrodkowe, krótki okres leczenia (14 tygodni), różnice w charakterystyce populacji, brak oceny profilu bezpieczeństwa.		
Komentarz: poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki.		
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)	
Skuteczność kliniczna		
Ukończenie udziału w badaniu	RB=0,78 [0,56; 1,04], p>0,05 (p=0,09^)	
Czas trwania leczenia [tygodnie]	MD= -1,1 [-2,76; 0,56], p>0,05 (p=0,10^)	
Maksymalny czas trwania abstynencji od opioidów [tygodnie]	MD= -1,8 [-4,27; 0,67], p>0,05 (p=0,15^)	
Stosowanie opioidów [dni]	Wartości wstępne	MD=0,9 [-3,55; 5,35], p>0,05
	1. miesiąc	MD=2,3 [0,09; 4,51], p<0,05
	2. miesiąc	MD=1,5 [0,67; 2,33], p<0,05
	3. miesiąc	MD=1,5 [0,48; 2,52], p<0,05
Stosowanie kokainy [dni]	Wartości wstępne	MD=1,3 [0,94; 1,66], p<0,05
	1. miesiąc	MD=1,3 [0,94; 1,66], p<0,05
	2. miesiąc	MD=1,1 [0,74; 1,46], p<0,05
	3. miesiąc	MD=1,3 [0,91; 1,69], p<0,05
Stosowanie alkoholu [dni]	Wartości wstępne	MD=1,2 [0,74; 1,66], p<0,05
	1. miesiąc	MD=0,9 [0,44; 1,36], p<0,05
	2. miesiąc	MD=0,2 [-0,29; 0,69], p>0,05
	3. miesiąc	MD=0,1 [-0,39; 0,59], p>0,05
Negatywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność substancji uzależniających (ogółem)	RB=0,69 [0,62; 0,78], p<0,05 (p=0,003 ^)	
Negatywne wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność kokainy	RB=0,83 [0,77; 0,89], p<0,05 (p=0,09 ^)	
Profil bezpieczeństwa		
Nie oceniano		

^ wartości podane w publikacji [90].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 552. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w porównaniu do metadonu i placebo w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [91]-[92].

[91]-[92] Rosado et al. 2007		
Rodzaj badania: randomizowane, jednośrodkowe, w układzie równoległym, nie podano jakiego typu <i>superiority/ non-inferiority</i> , podwójnie zamaskowane, potrójnie pozorowane		Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka		Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: brak opisu metody randomizacji, krótki okres leczenia i obserwacji, dużo osób utracono w trakcie badania, niewielkie grupy poniżej 100 osób w ramieniu, populacja PP.		
Komentarz: II linia leczenia, wcześniej uczestnicy byli stabilizowani na metadonie, poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki.		
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)	
Skuteczność kliniczna		
Produkt łączony buprenorfina/nalokson vs placebo		
Pojedyncza dobowy dawka		
Skala VAS [punkty]	Odurzenie	MD=5,90 [-10,69; 22,49]; p>0,05
	Skutki działania narkotyków	MD=37,00 [14,43; 59,57]; p<0,05 (p>0,05 [^])
	Pozytywne skutki	MD=-4,10 [-36,41; 28,21]; p>0,05
	Negatywne skutki	MD=40,10 [14,50; 65,70]; p<0,05
	Zadowolenie z leczenia	MD=-8,80 [-33,55; 15,95]; p>0,05
	Niedyspozycja	MD=41,60 [17,45; 65,75]; p<0,05
Skala przymiotnikowa [punkty]	Skala oceny agonisty	MD=-0,20 [-3,89; 3,49]; p>0,05
	Skala oceny odstawienia	MD=9,70 [4,84; 14,56]; p<0,05 (p>0,05 [^])
Skala przymiotnikowa [punkty]	Skala oceny agonisty	MD=-0,90 [-3,14; 1,34]; p>0,05
	Skala oceny odstawienia	MD=6,00 [2,03; 9,97]; p<0,05 (p>0,05 [^])
Wskaźnik objawów odstawienia [punkty]		MD=2,90 [-0,15; 5,95]; p>0,05
Ciśnienie tętnicze krwi [mmHg]	Rozkurczowe	MD=10,60 [5,20; 16,00]; p<0,05
	Skurczowe	MD=13,60 [6,45; 20,75]; p<0,05
Tętno [częstotliwość/min.]		MD=5,10 [0,35; 9,85]; p<0,05
Temperatura ciała [°C]		MD=-0,80 [-2,34; 0,74]; p>0,05
Średnica źrenicy [mm]	Maksymalna	MD=1,00 [0,29; 1,71]; p<0,05
	Minimalna	MD=1,00 [0,29; 1,71]; p<0,05
Nasylenie krwi tlenem [%]		MD=0,60 [0,05; 1,15]; p<0,05 (p<0,05 [^])
Test Circular Lights		
Test DSST	Próby odpowiedzi	MD=4,60 [-7,18; 16,38]; p>0,05
	Prawidłowe odpowiedzi	MD=0,10 [-4,75; 4,95]; p>0,05
Test TMT	Sekwencja błędów	MD=3,70 [-1,61; 9,01]; p>0,05
	Linia ciągła	MD=-0,60 [-6,44; 5,24]; p>0,05
Test pamięci	Błędy	MD=45,60 [-115,72; 206,92]; p>0,05
Podzielona na 2 części dobowy dawka		
Skala VAS [punkty]	Odurzenie	MD=10,60 [-3,46; 24,66]; p>0,05
	Skutki działania narkotyków	MD=8,40 [-8,22; 25,02]; p>0,05
	Pozytywne skutki	MD=-7,10 [-33,53; 19,33]; p>0,05
	Negatywne skutki	MD=-0,90 [-15,79; 13,99]; p>0,05
	Zadowolenie z leczenia	MD=-14,60 [-36,46; 7,26]; p>0,05
	Niedyspozycja	MD=3,00 [-3,09; 9,09]; p>0,05
Skala przymiotnikowa [punkty]	Skala oceny agonisty	MD=0,70 [-2,81; 4,21]; p>0,05
	Skala oceny odstawienia	MD=2,90 [-0,45; 6,25]; p>0,05
Skala przymiotnikowa [punkty]	Skala oceny agonisty	MD=0,60 [-2,35; 3,55]; p>0,05
	Skala oceny odstawienia	MD=3,80 [0,22; 7,38]; p<0,05
Wskaźnik objawów odstawienia [punkty]		MD=3,40 [1,10; 5,70]; p<0,05 (p>0,05 [^])
Ciśnienie tętnicze krwi [mmHg]	Rozkurczowe	MD=8,30 [2,33; 14,27]; p<0,05
	Skurczowe	MD=9,20 [-1,31; 19,71]; p>0,05
Tętno [częstotliwość/min.]		MD=3,00 [-0,93; 6,93]; p>0,05
Temperatura ciała [°C]		MD=0,30 [-1,24; 1,84]; p>0,05
Średnica źrenicy [mm]	Maksymalna	MD=0,40 [-0,31; 1,11]; p>0,05
	Minimalna	MD=0,60 [-0,24; 1,44]; p>0,05
Nasylenie krwi tlenem [%]		MD=0,40 [-0,15; 0,95]; p>0,05
Test Circular Lights		
Test DSST	Próby odpowiedzi	MD=1,50 [-12,83; 15,83]; p>0,05
	Prawidłowe odpowiedzi	MD=2,90 [-3,97; 9,77]; p>0,05
Test TMT	Sekwencja błędów	MD=5,30 [-1,26; 11,86]; p>0,05
	Linia ciągła	MD=-3,60 [-7,83; 0,63]; p>0,05
Test pamięci	Błędy	MD=-2,50 [-23,45; 18,45]; p>0,05
Produkt łączony buprenorfina/nalokson vs metadon		

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Pojedyncza dobową dawką		
Skala VAS [punkty]	Odurzenie	MD=-23,10 [-50,98; 4,78]; p>0,05
	Skutki działania narkotyków	MD=-6,00 [-38,68; 26,68]
	Pozytywne skutki	MD=-15,60 [-45,45; 14,25]; p>0,05
	Negatywne skutki	MD=33,60 [5,24; 61,96]; p<0,05 (p>0,05 [^])
	Zadowolenie z leczenia	MD=-12,10 [-35,19; 10,99]; p>0,05
	Niedyspozycja	MD=41,30 [17,14; 65,46]; p<0,05
Skala przymiotnikowa [punkty]	Skala oceny agonisty	MD=-3,00 [-7,46; 1,46]; p>0,05
	Skala oceny odstawienia	MD=9,20 [4,23; 14,17]; p<0,05
Skala przymiotnikowa [punkty]	Skala oceny agonisty	MD=-4,00 [-6,40; -1,60]; p<0,05
	Skala oceny odstawienia	MD=5,20 [0,97; 9,42]; p<0,05
Wskaźnik objawów odstawienia [punkty]		MD=2,80 [-0,31; 5,91]; p>0,05
Ciśnienie tętnicze krwi [mmHg]	Rozkurczowe	MD=5,80 [-0,52; 12,12]; p>0,05
	Skurczowe	MD=12,00 [6,98; 17,02]; p<0,05
Tętno [częstotliwość/min.]		MD=4,20 [-0,76; 9,16]; p>0,05
Temperatura ciała [°C]		MD=-1,10 [-2,36; 0,16]; p>0,05
Średnica źrenicy [mm]	Maksymalna	MD=1,20 [0,49; 1,91]; p<0,05 (p<0,05[^])
	Minimalna	MD=1,00 [0,29; 1,71]; p<0,05
Nasylenie krwi tlenem [%]		MD=0,80 [0,09; 1,51]; p<0,05
Test Circular Lights		MD=9,30 [1,45; 17,15]; p<0,05
Test DSST	Próby odpowiedzi	MD=2,20 [-2,65; 7,05]; p>0,05
	Prawidłowe odpowiedzi	MD=4,50 [-1,93; 10,93]; p>0,05
Test TMT	Sekwencja błędów	MD=0,80 [-6,19; 7,79]; p>0,05
	Linia ciągła	MD=52,30 [-109,39; 213,99]; p>0,05
Test pamięci	Błędy	MD=0,70 [-11,66; 13,06]; p>0,05
Podzielona na 2 części dobową dawką		
Skala VAS [punkty]	Odurzenie	MD=-18,40 [-44,85; 8,05]; p>0,05
	Skutki działania narkotyków	MD=-34,60 [-63,49; -5,71]; p<0,05 (p>0,05 [^])
	Pozytywne skutki	MD=-18,60 [-41,96; 4,76]; p>0,05
	Negatywne skutki	MD=-7,40 [-26,66; 11,86]; p>0,05
	Zadowolenie z leczenia	MD=-17,90 [-37,86; 2,06]; p>0,05
	Niedyspozycja	MD=2,70 [-3,42; 8,82]; p>0,05
Skala przymiotnikowa [punkty]	Skala oceny agonisty	MD=-2,10 [-6,41; 2,21]; p>0,05
	Skala oceny odstawienia	MD=2,40 [-1,11; 5,91]; p>0,05
Skala przymiotnikowa [punkty]	Skala oceny agonisty	MD=-2,50 [-5,57; 0,57]; p>0,05
	Skala oceny odstawienia	MD=3,00 [-0,87; 6,87]; p>0,05
Wskaźnik objawów odstawienia [punkty]		MD=3,30 [0,92; 5,68]; p<0,05
Ciśnienie tętnicze krwi [mmHg]	Rozkurczowe	MD=3,50 [-3,31; 10,31]; p>0,05
	Skurczowe	MD=7,60 [-1,60; 16,80]; p>0,05
Tętno [częstotliwość/min.]		MD=2,10 [-2,07; 6,27]; p>0,05
Temperatura ciała [°C]		MD=0,00 [-1,26; 1,26]; p>0,05
Średnica źrenicy [mm]	Maksymalna	MD=0,60 [-0,11; 1,31]; p>0,05
	Minimalna	MD=0,60 [-0,24; 1,44]; p>0,05
Nasylenie krwi tlenem [%]		MD=0,60 [-0,11; 1,31]; p>0,05
Test Circular Lights		MD=6,20 [-5,12; 17,52]; p>0,05
Test DSST	Próby odpowiedzi	MD=5,00 [-1,87; 11,87]; p>0,05
	Prawidłowe odpowiedzi	MD=6,10 [-1,40; 13,60]; p>0,05
Test TMT	Sekwencja błędów	MD=-2,20 [-7,92; 3,52]; p>0,05
	Linia ciągła	MD=4,20 [-19,41; 27,81]; p>0,05
Test pamięci	Błędy	MD=0,40 [-9,09; 9,89]; p>0,05
Profil bezpieczeństwa		
Brak analizy profilu bezpieczeństwa		

[^] wartość p podana publikacji [91].

Tabela 553. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania połączenia buprenorfiny z naloksonem (Suboxone®) w porównaniu do buprenorfiny w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów [93].

[93] NCT00605033	
Rodzaj badania: randomizowane, w układzie równoległym, <i>non-inferiority</i> , podwójnie zamaskowane	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: brak opisu metody randomizacji, brak opisu metody zamaskowania, brak danych w ilu ośrodkach prowadzono badanie, krótki okres leczenia i obserwacji, populacja PP i ITT.	
Komentarz: II linia leczenia uczestnicy wcześniej otrzymywali buprenorfinę, poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki, badanie nieopublikowane, wyniki pochodzą ze strony rejestru badań klinicznych.	

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)
Skuteczność kliniczna	
Ryzyko nieukończenia badania	RR=0,60 [0,23; 1,55]; p>0,05
Odpowiedź na leczenie	RB=0,94 [0,85; 1,05]; p>0,05
Profil bezpieczeństwa	
Ryzyko nieukończenia badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych	RR=0,69 [0,12; 3,84]; p>0,05
Ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych (ogółem)	RR=0,34 [0,07; 1,56]; p>0,05
Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (ogółem)	RR=1,03 [0,82; 1,32]; p>0,05
Zaburzenia oka	RR=6,10 [1,03; 37,04]; p<0,05
Bóle brzucha	RR=1,53 [0,52; 4,59]; p>0,05
Biegunka	RR=5,43 [0,91; 33,22]; p>0,05
Nudności	RR=2,03 [0,93; 4,54]; p>0,05
Ból zębów	RR=0,14 [0,02; 0,86]; p<0,05
Osłabienie	RR=1,16 [0,49; 2,79]; p>0,05
Dreszcze	RR=0,97 [0,40; 2,40]; p>0,05
Zmęczenie	RR=0,95 [0,33; 2,77]; p>0,05
Bóle mięśniowe	RR=0,78 [0,30; 2,00]; p>0,05
Bóle głowy	RR=1,30 [0,69; 2,48]; p>0,05
Niepokój	RR=0,98 [0,55; 1,74]; p>0,05
Uzależnienie od narkotyków	RR=1,70 [0,58; 5,02]; p>0,05
Nerwowość	RR=0,81 [0,27; 2,46]; p>0,05
Bezsennność	RR=0,81 [0,37; 1,78]; p>0,05
Wyciek z nosa	RR=1,70 [0,71; 4,13]; p>0,05
Ziewanie	RR=1,63 [0,62; 4,33]; p>0,05
Nadmierne pocenie	RR=1,36 [0,65; 2,87]; p>0,05
Piloerekcja	RR=3,05 [0,77; 12,39]; p>0,05
Uderzenia gorąca	RR=1,36 [0,50; 3,71]; p>0,05

Podsumowanie:

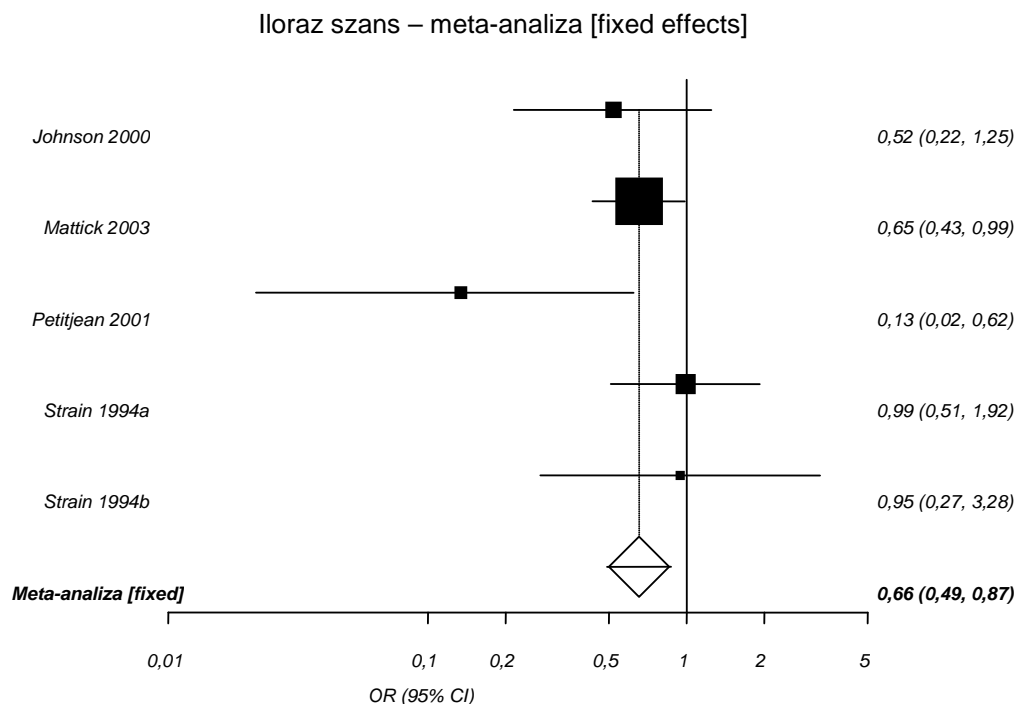
Metodykę oraz **wyniki** uzyskane w badaniach klinicznych, włączonych do niniejszego opracowania, oceniono w skali GRADE:

- **wysoko**: [1]-[2], [2a], [3]-[5], [6], [31]-[32], [52]-[54], [55]-[57], [59]-[60], [91]-[92], [93],
- **jako średnie**: [7]-[8], [9]-[14], [15]-[16], [17]-[18], [19]-[30], [33]-[40], [41]-[49], [50]-[51], [58], [61]-[66], [67]-[68], [69]-[71], [72]-[74], [75]-[76], [77]-[78], [79], [80]-[81], [82]-[83], [84], [85]-[86],
- **nisko**: [87], [88], [89], [90] (badania nierandomizowane).

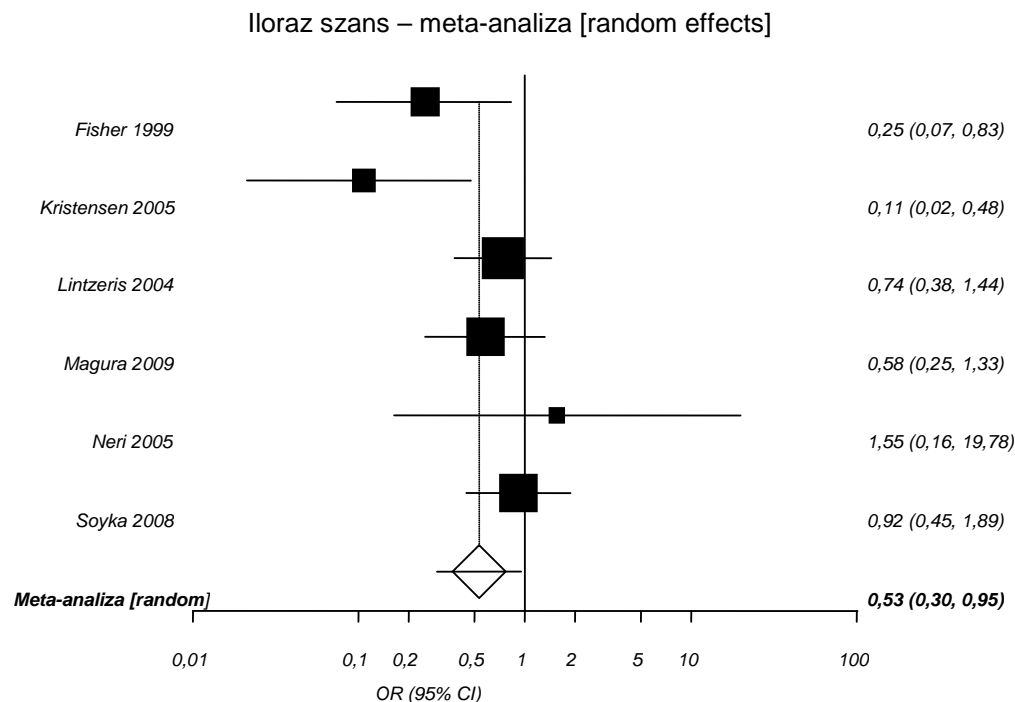
Jakość dowodów naukowych zawartych w badaniach klinicznych, włączonych do niniejszego opracowania, w ocenie trójklasowej (A, B, C) w skali GRADE uzyskały ocenę:

- **A**: [1]-[2], [2a], [6], [7]-[8], [9]-[14], [17]-[18], [19]-[30], [31]-[32], [41]-[49], [50]-[51], [61]-[66], [67]-[68], [72]-[74], [79],
- **B**: [3]-[5], [15]-[16], [33]-[40], [52]-[54], [55]-[57], [58], [59]-[60], [69]-[71], [75]-[76], [77]-[78], [80]-[81], [82]-[83], [84], [85]-[86], [87], [88], [89], [90], [91]-[92], [93].

14.12. Wykresy

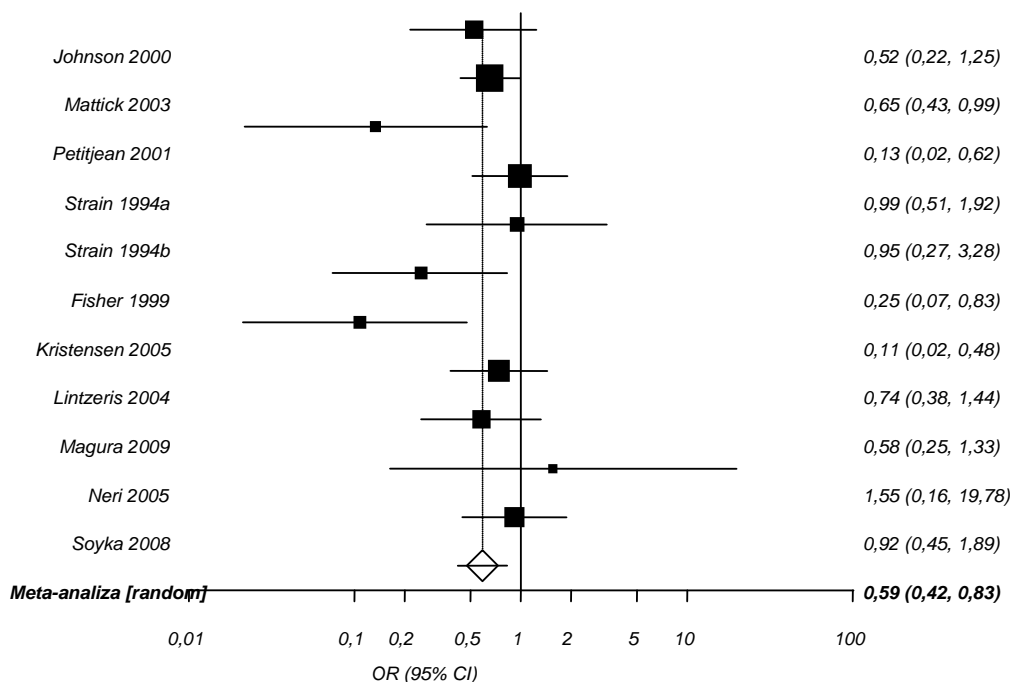


Wykres 1. Meta-analiza wyników podwójnie zamaskowanych badań RCT porównujących bezpośrednio buprenorfinę z metadonem w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów – retencja uczestników w badaniach.



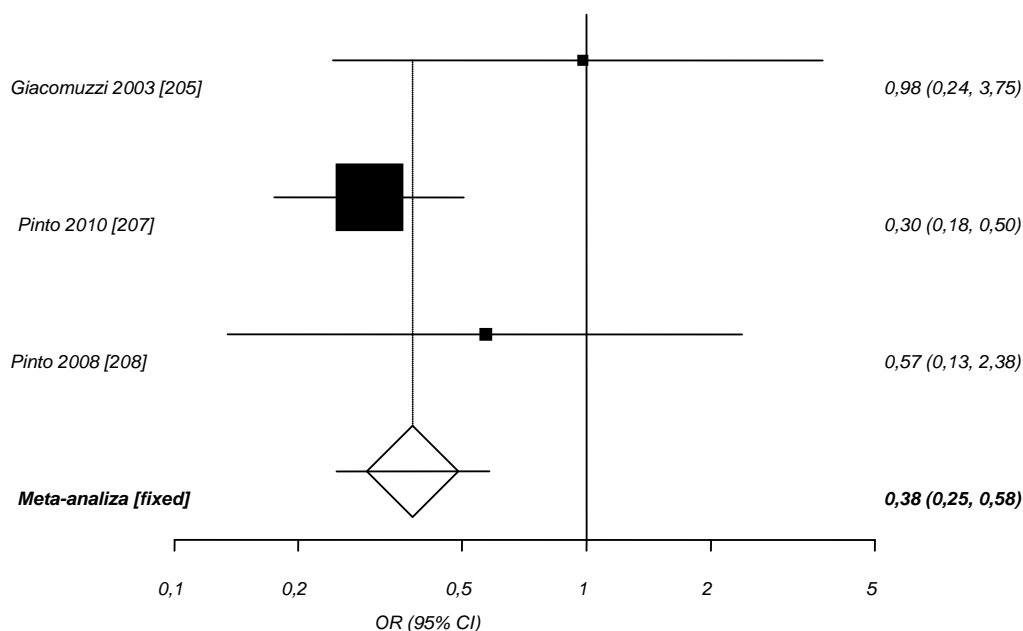
Wykres 2. Meta-analiza wyników otwartych badań RCT porównujących bezpośrednio buprenorfinę z metadonem w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów – retencja uczestników w badaniach.

Iloraz szans – meta-analiza [random effects]

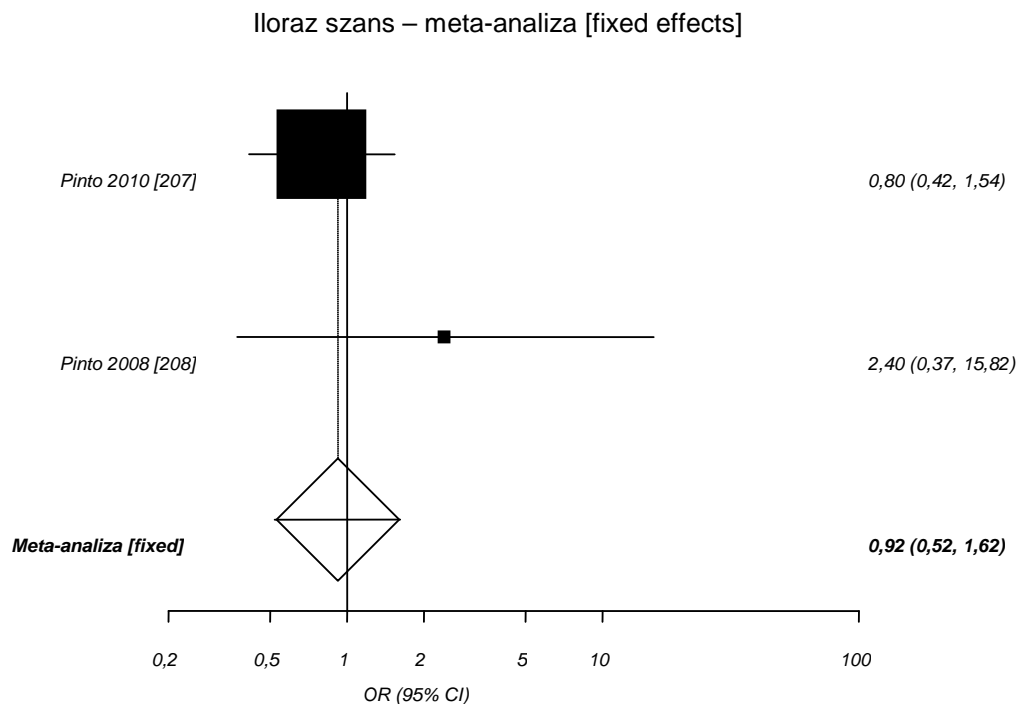


Wykres 3. Meta-analiza wyników badań RCT (ogółem) porównujących bezpośrednio buprenorfinę z metadonem w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów – retencja uczestników w badaniach.

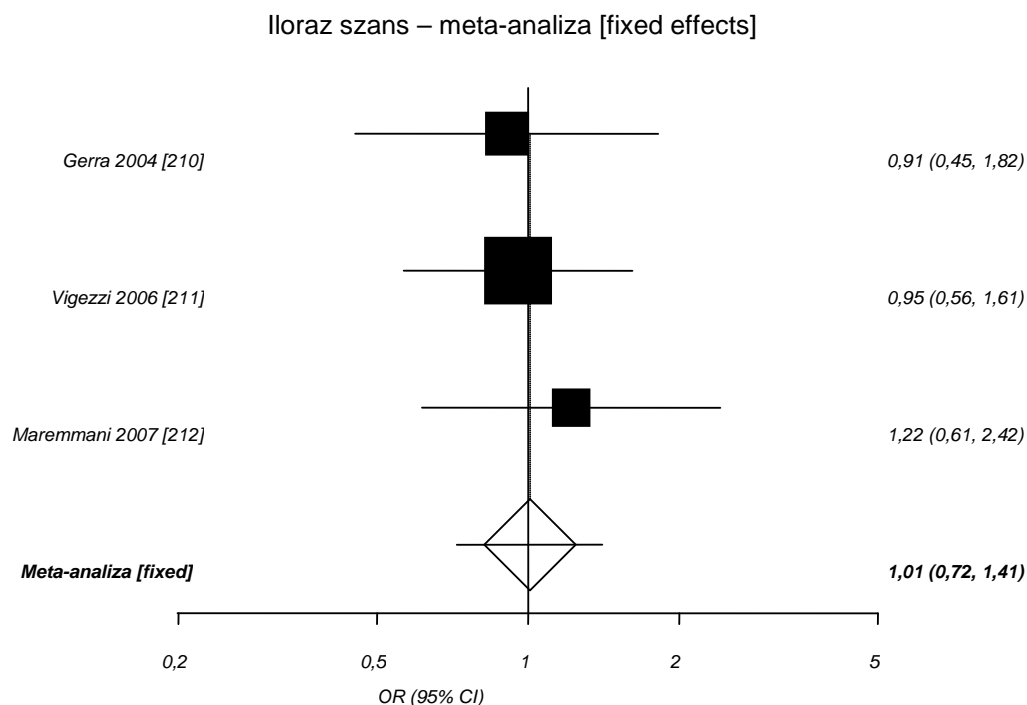
Iloraz szans – meta-analiza [fixed effects]



Wykres 4. Meta-analiza wyników badań non-RCT porównujących bezpośrednio buprenorfinę z metadonem w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów – retencja uczestników w badaniach.

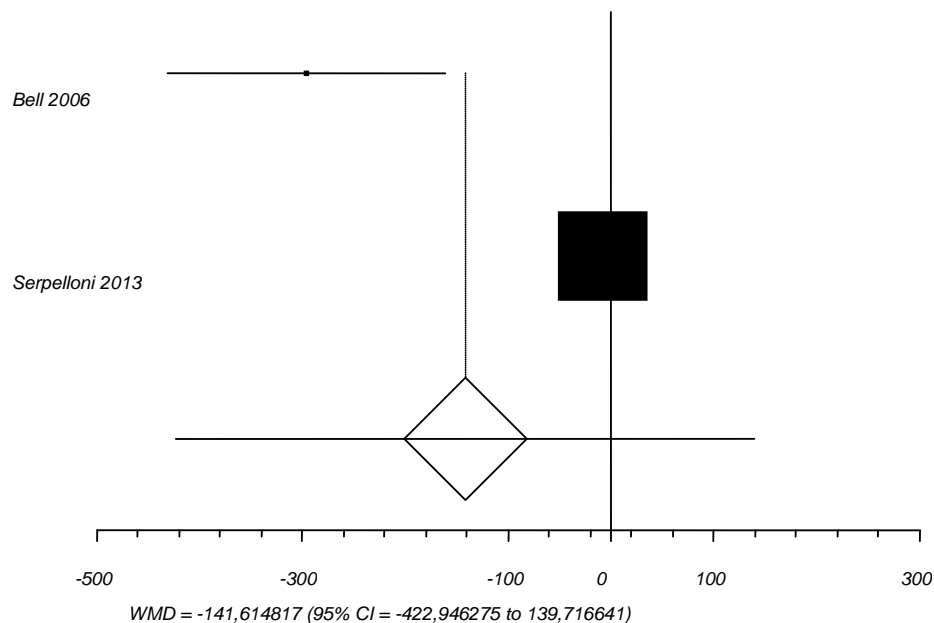


Wykres 5. Meta-analiza wyników badań non-RCT porównujących bezpośrednio buprenorfinę z metadonem w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów – odsetek uczestników kontynuujących leczenie (retencja), których wyniki testów toksykologicznych moczu na obecność opiatów były negatywne.



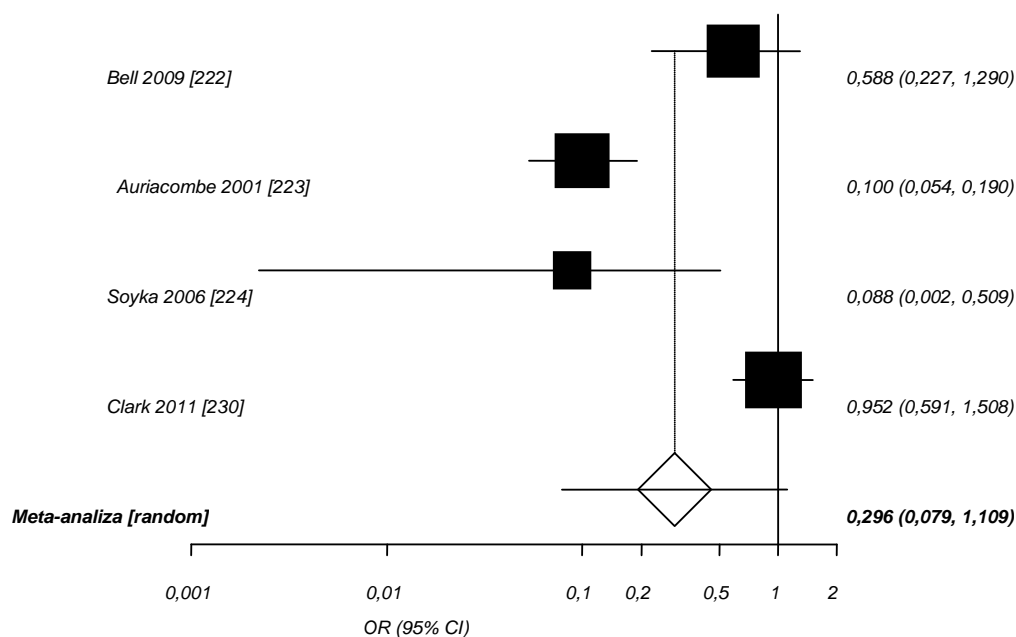
Wykres 6. Meta-analiza wyników prospektywnych badań obserwacyjnych porównujących bezpośrednio buprenorfinę z metadonem w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów – retencja uczestników w badaniach.

WMD – meta-analiza [random effects]



Wykres 7. Meta-analiza wyników retrospektywnych badań obserwacyjnych porównujących bezpośrednio buprenorfinę z metadonem w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów – retencja uczestników w badaniach (czas trwania leczenia).

Iloraz szans – meta-analiza [random effects]



Wykres 8. Meta-analiza wyników retrospektywnych badań obserwacyjnych porównujących bezpośrednio buprenorfinę z metadonem w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów – odsetek zgonów odnotowanych w trakcie badań.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



14.13. Charakterystyka skal/ kwestionariuszy

Tabela 554. Charakterystyka skal/ kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej.

Nazwa skali/ kwestionariusza	Opis
Skala VAS	Skala VAS (ang. <i>Visual Analogue Scale</i>) – skala wizualno-analogowa pozwala ocenić zmienne ciągle, które trudno zmierzyć np. ból, samopoczucie, głód narkotykowy; skala 100 mm np.: 0 – brak głodu narkotykowego, 100 – najintensywniejszy głód narkotykowy lub 0 – pogorszenie, 50 – brak zmian, 100 – poprawa.
Skala ASI	Skala ASI (ang. <i>Addiction Severity Scale</i>) – skala oceny nasilenia uzależnienia pozwala ocenić nasilenie uzależnienia i jego wpływ na funkcjonowanie osoby uzależnionej w zakresie domen: stosowanie alkoholu, stosowanie narkotyków/leków, zatrudnienie, rodzina/kontakty społeczne, problemy z prawem, problemy medyczne, problemy psychiczne; punktacja: 0-1 – brak problemu z uzależnieniem, 2-3 – niewielki problem, leczenie niekonieczne, 4-5 – umiarkowany problem, wskazane leczenie, 6-7 – duży problem, leczenie konieczne, 8-9 – bardzo duży problem, leczenie niezbędne.
Skala RAB	Skala RAB (ang. <i>Risk Assessment Battery</i>) – skala oceny ryzyka wystąpienia ryzykownych zachowań związanych ze stosowaniem narkotyków (np. dożylnie przyjmowanie narkotyków, dzielenie się igłami lub innym sprzętem) lub seksualnych (np. nie stosowanie prezerwatyw, prostytutka, współżycie pod wpływem narkotyków lub z wieloma partnerami); punktacja od 0 do 40, im wyższa punktacja tym bardziej ryzykowane zachowania.
NRS	Skala NRS (ang. <i>Numerical Rating Scale</i>) – skala oceny nasilenia np. bólu, funkcjonowania, punktacja od 0 do 10: 0 – brak bólu, 1-3 – łagodny ból, 4-6 – umiarkowany ból, 7-10 – silny ból.
BPI	Skala BPI (ang. <i>Brief Pain Inventory</i>) – skala oceny nasilenia bólu (w momencie oceny, najsilniejszego, najsłabszego, średniej z określonego okresu czasu) i jego wpływu na funkcjonowanie w życiu codziennym (np. aktywność, nastrój, zdolność poruszania się, praca, kontakty społeczne, sen, radość życia), obejmuje 9 pozycji, punktowanych od 0 do 10, ≥ 4 punkty – klinicznie istotne nasilenie bólu.
BDI	Skala BDI (ang. <i>Beck Depression Inventory</i>) – skala oceny nasilenia depresji i jej wpływu na funkcjonowanie w życiu codziennym, obejmuje 21 pozycji, punktacja 0-10 – brak depresji lub obniżenie nastroju, 11-27 – umiarkowana depresja, ≥ 28 – ciężka depresja.
Kwestionariusz SF-36	Kwestionariusz SF-36 (ang. <i>Short Form</i>) – skala oceny jakości życia, obejmuje 2 komponenty: stanu fizycznego i stanu psychicznego, ocena dotyczy 8 wskaźników jakości życia: funkcjonowanie fizyczne, ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego, dolegliwości bólowe, ogólne poczucie zdrowia, witalność, funkcjonowanie społeczne, ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych, poczucie zdrowia psychicznego; kwestionariusz obejmuje 36 pozycji, punktacja 0-171, im wyższa punktacja tym gorsza jakość życia.
SUI	Skala SUI (ang. <i>Substance Use Inventory</i>) – skala oceny częstości stosowania i drogi przyjmowania (np. dożylna, donosowa, doustna) substancji uzależniających (np. alkoholu, kokainy, heroiny, marihuany) oraz leków (np. uspokajających, stymulantów, halucynogenów), ilości pieniędzy wydanych na narkotyki/leki.
SOWS	Skala SOWS (ang. <i>Subjective Opiate Withdrawal Scale</i>) – subiektywna skala oceny nasilenia objawów odstawienia wypełniana jest przez osobę uzależnioną, obejmuje 16 pozycji, punktacja od 0 do 64, im wyższa punktacja tym silniejsze objawy odstawienia.
OOWS	Skala OOWS (ang. <i>Objective Opiate Withdrawal Scale</i>) – obiektywna skala oceny nasilenia objawów odstawienia wypełniana jest przez personel medyczny, obejmuje 13 pozycji, punktacja od 0 do 13, im wyższa punktacja tym silniejsze objawy odstawienia.
COWS	Skala COWS (ang. <i>Clinical Opiate Withdrawal Scale</i>) – kliniczna skala oceny nasilenia objawów odstawienia wypełniana jest przez personel medyczny, obejmuje 11 pozycji, punktacja: 0-12 łagodne objawy odstawienia, 13-24 – umiarkowane objawy, 25-36 – umiarkowanie ciężkie objawy, 36-48 – ciężkie objawy.
ARSW	Skala ARSW (ang. <i>Adjective Rating Scale for Withdrawal</i>) – przymiotnikowa skala oceny nasilenia objawów odstawienia wypełniana przez osobę uzależnioną, obejmuje 16 pozycji, punktacja od 0 do 144, im wyższa punktacja tym nasilenie objawów większe.
ARI	Skala ARI (ang. <i>AIDS/HIV Risk Inventory</i>) – skala oceny częstości występowania i rodzaju ryzykownych zachowań związanych ze stosowaniem narkotyków (np. dożylnie przyjmowanie narkotyków, dzielenie się igłami) lub seksualnych (np. nie stosowanie prezerwatyw, prostytutka, współżycie pod wpływem narkotyków lub alkoholu, współżycie z przypadkowymi osobami lub z wieloma partnerami lub z osobami dożylnie przyjmującymi narkotyki) zwiększających prawdopodobieństwo zakażenia wirusem HIV i zachorowania na AIDS, im wyższa punktacja tym bardziej ryzykowane zachowania.
OTI	Skala OTI (ang. <i>Opiate Treatment Index</i>) – skala oceny skuteczności leczenia uzależnienia od opiatów, ocenia 6 domen: stosowanie narkotyków, ryzykowane zachowania związane z zakażeniem wirusem HIV, funkcjonowanie społeczne, karalność, stan zdrowia i stan psychiczny, im wyższa punktacja tym większa dysfunkcja osoby uzależnionej.
WHOQOL-BREF	Kwestionariusz WHOQOL-BREF (ang. <i>World Health Organization Quality of Life - BREF</i>) – skrócona skala oceny jakości życia wypełniana przez osobę uzależnioną, obejmuje 26 pozycji dotyczących 4 domen: stanu fizycznego, stanu psychicznego, kontaktów społecznych i środowiska, im wyższa punktacja tym lepsza jakość życia.
DASS-21	Skala DASS-21 (ang. <i>Depression, Anxiety and Stress Scales - 21 items</i>) – skala oceny nasilenia depresji, lęku i stresu wypełniana przez osobę uzależnioną, obejmuje 21 pozycji, punktacja: norma – depresja 0-4, lęk 0-3, stres 0-7, łagodne zmiany – depresja 5-6, lęk 4-5, stres 8-9, umiarkowane zmiany – depresja 7-10, lęk 6-7, stres 10-12, umiarkowanie ciężkie zmiany – depresja 11-13, lęk 8-9, stres 13-16, bardzo ciężkie - depresja ≥ 14 , lęk ≥ 10 , stres ≥ 17 , im wyższa punktacja tym większe nasilenie depresji, lęku i stresu.
HAQ-P	Kwestionariusz HAQ-P (ang. <i>Helping Alliance Questionnaire - Patient version</i>) – kwestionariusz oceny „przymierza terapeutycznego” między pacjentem i terapeutą wypełniany przez pacjenta, dotyczy 2 domen: otrzymanej pomocy oraz współpracy i więzi, obejmuje 11 pozycji, im wyższa punktacja tym lepsza jakość przymierza.
Likert	Skala Likert'a (ang. <i>Likert Scale</i>) – pięciostopniowa skala oceny np. zadowolenia z leczenia, 1 – duże niezadowolenie 2 – niezadowolenie, 3 – brak zdania, 4 – zadowolenie, 5 – duże zadowolenie.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



ARQ	Kwestionariusz ARQ (ang. <i>Adjective Rating Questionnaire</i>) – kwestionariusz oceny agonisty i objawów odstawienia, obejmuje 37 pozycji tworzących 2 skale: 16 pozycji dotyczy oceny agonisty, a 21 pozycji dotyczy oceny objawów odstawienia, im wyższa punktacja tym lepsza ocena.
WSS	Skala WSS (ang. <i>Withdrawal Signs Score</i>) – skala oceny nasilenia objawów odstawienia, dotyczy nasilenia 7 objawów odstawienia (łzawienie, wyciek z nosa, pocenie, gęsia skórka, ziewanie, niepokój, odgłosy jelit) w skali od 0 do 2 punktów, im wyższa punktacja tym większe nasilenie objawów odstawienia.
SQ	Kwestionariusz SQ (ang. <i>Satisfaction Questionnaire</i>) – skala oceny zadowolenia z opieki medycznej, leczenia i powrotu do zdrowia wypełniana przez osobę uzależnioną, obejmuje 9 pozycji, punktacja od 0 do 90, im wyższa punktacja tym większe zadowolenie.
PCBSS	Skala PCBSS (ang. <i>Primary Care Buprenorphine Satisfaction Scale</i>) – skala oceny zadowolenia z leczenia buprenorfiną w ramach ośrodka podstawowej opieki zdrowotnej, obejmuje 19 pozycji oceniających zadowolenie w zakresie 3 domen: oceny opieki zdrowotnej, zaangażowania personelu medycznego, oceny leczenia, punktacja od 15 do 95, im wyższa punktacja tym większe zadowolenie.
Skala MMSE	Skala MMSE (ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>) – krótka skala oceny stanu umysłowego, punktacja 0-30 punktów, wyższy wynik oznacza lepsze zdolności poznawcze, trwa 5-10 minut, ocena obejmuje 5 obszarów aktywności poznawczej: orientację, pamięć, uwagę, przypomnienie, słownictwo, praktykę konstrukcyjną.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



14.14. Tabele pomocnicze

Tabela 555. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii*.

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny	I A	Meta-analiza na podstawie wyników przeglądu systematycznego.
	I B	Systematyczny przegląd literatury bez meta-analizy.
Badanie eksperymentalne	II A	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją.
	II B	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	II C	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	III A	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	III B	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	III C	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	III D	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IV A	Seria przypadków – badanie pretest/posttest.
	IV B	Seria przypadków – badanie posttest.
	IV C	Inne badanie grupy pacjentów.
	IV D	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów.

* Na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: ang. CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. Centre for Reviews and Dissemination (CRD) report #4, University of York, York 1996.*

Tabela 556. Opis arkusza skali Jadad.

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (zawiera słowa takie jak <i>randomly, random, randomisation</i>)?	+1 punkt
Czy podano opis randomizacji i metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	+1 punkt
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	-1 punkt
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	+1 punkt
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	+1 punkt
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	-1 punkt
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	+1 punkt
Ocena maksymalna	5 punktów

Tabela 557. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE (przeprowadzony jedynie dla badań z grupą kontrolną).

Pytanie		Punkt	
Referencja		[...]	
Wybór badania	Reprezentatywność grupy (kohorty) poddanej ekspozycji na dany czynnik	W pełni reprezentatywna dla przeciętnej populacji	
		Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji	
		Wybrana grupa ekspozycyjna np. pielęgniarki, zdrowi ochotnicy itp.	
		Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej	
	Wybór grupy kontrolnej – nieekspozycyjnej na dany czynnik	Wybrana z tej samej populacji co grupa ekspozycyjna	
		Wybrana z odmiennej populacji	
		Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej	
	Ustalenie ekspozycji	Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny)	
		Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania grupy przypadków i grupy kontrolnej	
		Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup	
		Raportowanie przez samego chorego	
	Wykazanie, że nie stwierdzono oczekiwanego punktu końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na badany czynnik (wywołujący ten punkt końcowy)	Tak	
Nie			

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Porównywalność	Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy	Wybór kontroli ze względu na _____ (podać najbardziej istotny czynnik) Rodzaj zastosowanej terapii	
		Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki	
Wyniki	Ocena poszukiwanych punktów końcowych (skutków ekspozycji)	Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny	
		Tak, ale za pomocą mniej wiarygodnych metod oceny	
		Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego	
		Brak opisu	
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi aby skutek ekspozycji mógł się pojawić	Tak	
		Nie	
	Adekwatność okresu obserwacji dla wybranej grupy ekspozycyjnej (kohorty)	Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu obserwacji	
Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty”			
Odsetek osób nieutraconych z okresu obserwacji < 80 % oraz brak charakterystyki osób utraconych			
Brak informacji			

*według Wells GA et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>.

Tabela 558. Opis skali GRADE.

Typ badania	Jakość dowodów naukowych			
Randomizowane lub quasi-randomizowane badanie kliniczne	wysoka			
Badania obserwacyjne	średnia			
Inne typy badań	niska			
Zmniejsz punktację w przypadku, gdy:				
Ograniczenia w metodyce badań (randomizacja, zaślepienie, kod alokacji)	poważne	-1	Silne związki/korelacja - istotny statystycznie wyniki RR >2 (< 0,5) w oparciu o wyniki ≥ 2 badań obserwacyjnych, bez znaczących czynników zakłócających	+1
	bardzo poważne	-2		
	istotna heterogenność	-1	Silny związek/korelacja - istotny statystycznie wyniki RR >2 (< 0,5) w oparciu bezpośrednio dowody bez poważnych zastrzeżeń do wiarygodności	+2
Niepewność co do kierunku wyników	niewielka	-1		
	duża	-2		
Rozerzuczone wyniki	-1	Dowody na związek odpowiedzi z dawką.	+1	
Wysokie ryzyko błędów reportingu	-1	Wszystkie wiarygodne znaczące czynniki zakłócające redukują dany efekt	+1	

Tabela 559. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)*.

Poziom dowodów	Opis poziomu dowodów
A	Dane z randomizowanych, wieloośrodkowych badań klinicznych lub meta-analiz
B	Dane z randomizowanych badań jednoośrodkowych lub badań nierandomizowanych
C	Tylko zgodne opinie ekspertów, przypadki lub standardy opieki

* na podstawie: Grabowski M, Filipiak KJ: Evidence Based Medicine na przykładzie badań z lekami hipolipemizującymi. 44 pytania i odpowiedzi. Wyd. Medical Education, 2008. ISBN 978-83-926656-2-5.

Tabela 560. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach*.

Jakość metod przeprowadzenia badań lub wyników	Opis jakości	
	Metod przeprowadzenia badań	Wyników
Wysoka	Badanie randomizowane podwójnie zamaskowane.	Dalsze badania prawdopodobnie nie zmienią naszego przekonania o trafności oszacowania efektu interwencji.
Średnia	Badanie randomizowane pojedynczo zamaskowane.	Dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na przekonanie o trafności oszacowania efektu i mogą również zmienić to oszacowanie.
Niska	Badania o niższej wiarygodności (nierandomizowane).	Dalsze badania najpewniej będą miały istotny wpływ na nasze przekonanie o trafności oszacowania efektu i najpewniej zmienią to oszacowanie
Bardzo niska	-	Jakiegokolwiek oszacowanie efektu jest bardzo niepewne

* na podstawie Guyatt GH et al. What is quality of evidence and why is it important to clinicians? BMJ, 2008; 336 (7651): 995-998.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie w porównaniu do wybranych komparatorów: placebo, buprenorfiny oraz metadonu. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 561. Formularz ekstrakcji danych z badań.

Badacz: _____ **Sylwia Łopuch, Natalia Wiśniewska, Paweł Moćko, Magdalena Dusza** _____

Szczegóły badania		
Kod badania:		
Autorzy:		
Tytuł:		
Szczegóły dotyczące publikacji:		
Ocena badania według Jadad:		
Czy praca opisywana jest jako randomizowana?		
Czy praca opisywana jest jako badanie z podwójnie ślepa próbą?		
Czy w pracy znajduje się opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania?		
Czy opisano metodę randomizacji i była ona właściwa?		
Czy opisano metodę zamaskowania badania i była ona właściwa?		
Czy opisano metodę randomizacji, lecz nie była ona właściwa?		
Czy badanie było określone jako badanie z podwójnie ślepa próbą, lecz metoda zaślepienia badania była niewłaściwa?		
Uczestnicy		
Liczba pacjentów włączonych do badania:		
Liczba i lokalizacja ośrodków:		
<u>Kryteria włączenia pacjentów do badania:</u>		
<u>Kryteria wykluczenia pacjentów z badania:</u>		
Interwencja		
	Rodzaj:	Liczba pacjentów:
Grupa badana:		
Grupa kontrolna:		
Charakterystyka pacjentów		
Poszczególne cechy	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wyniki		
Oceniany parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna

Informacja o Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa

www.centrumhta.com

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa jest profesjonalnym ośrodkiem analitycznym, zajmującym się oceną efektywności klinicznej oraz ocenami ekonomicznymi procedur medycznych. Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa skupia się na ocenie wartości klinicznej i ekonomicznej leków, z wykorzystaniem nowoczesnych narzędzi analitycznych: **Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (EBM)** oraz **Oceny Technologii Medycznych (HTA)**.

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa współpracuje z grupą kilkunastu konsultantów zajmujących się Oceną Technologii Medycznych (HTA); głównym konsultantem jest dr n. med. Paweł Kawalec, który usługami doradczymi w powyższym zakresie zajmuje się od ponad 9 lat, współpracując w międzyczasie z kilkunastoma firmami farmaceutycznymi i realizując dla nich ponad 350 projektów.

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa zapewnia szybką realizację zleceń, wysoką jakość usług oraz konkurencyjne ceny. Gwarantujemy wykonanie zleceń zgodnie z wymogami wiarygodności: w przypadku analiz efektywności klinicznej, analiz farmakoekonomicznych oraz analiz wpływu na system ochrony zdrowia zgodnie z aktualnymi **Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT; www.aotm.gov.pl)**.

Produkty oferowane przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa:

- **Charakterystyka segmentu rynku farmaceutycznego w Polsce,**
- **Pełny raport HTA** obejmujący:
 - analizę problemu decyzyjnego,
 - analizę efektywności klinicznej określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę użyteczności kosztów (opłacalności) określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce (analiza wpływu na system ochrony zdrowia).
- **Przegląd systematyczny** dotyczący efektywności klinicznej wybranych substancji aktywnych w porównaniu z innymi alternatywnie stosowanymi lekami,
- **Analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji** określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce, niezależnie od raportu HTA.