



IGNORANTIA NOCET

# Targin<sup>®</sup> (oksykodon+nalokson) w leczeniu dorosłych chorych z silnym bólem oraz w zapobieganiu zaparciom wywołanym przez opioidy

Analiza ekonomiczna  
Wersja 1.0

**Wykonawca:**

MAHTA Sp. z o.o.  
ul. Rejtana 17/5  
02 - 516 Warszawa  
Tel. 22 542 41 54  
E-mail: [biuro@mahta.pl](mailto:biuro@mahta.pl)

**Przygotowano dla:**

Mundipharma Polska Sp. z o. o

Warszawa, 21 marca 2016

Osoby do kontaktu:

[Redacted contact information]

[Redacted contact information]

Autorzy	Wykonywane zadania
<p>██████████ (adres do korespondencji: ██████████</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Koncepcja analizy;</li> <li>⊗ Kontrola jakości</li> </ul>
<p>██████████</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Opracowanie wyników;</li> <li>⊗ Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy;</li> <li>⊗ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu;</li> <li>⊗ Modelowanie</li> <li>⊗ Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia i innych analiz ekonomicznych</li> </ul>
<p>██████████</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Opracowanie wyników;</li> <li>⊗ Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy;</li> <li>⊗ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu;</li> <li>⊗ Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych</li> </ul>
<p>██████████</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia i innych analiz ekonomicznych</li> </ul>

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez ██████████

**Konflikt interesów:**

Raport wykonano na zlecenie firmy Mundipharma Polska Sp z o.o, która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

---

## Spis treści

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>6</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>7</b>
<b>1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....</b>	<b>11</b>
<b>2. Strategia analityczna.....</b>	<b>12</b>
<b>3. Perspektywa .....</b>	<b>13</b>
<b>4. Horyzont czasowy .....</b>	<b>13</b>
<b>5. Ocena wyników zdrowotnych.....</b>	<b>14</b>
5.1. Skuteczność kliniczna .....	14
5.2. Profil bezpieczeństwa .....	16
5.3. Jakość życia.....	17
<b>6. Technika analityczna.....</b>	<b>18</b>
<b>7. Analiza kosztów.....</b>	<b>19</b>
7.1. Koszt leków.....	20
7.1.1. Dawkowanie leków.....	20
7.1.2. Ceny leków .....	21
7.2. Koszt środków przeczyszczających.....	24
7.3. Całkowity koszt różniący .....	31
<b>8. Modelowanie.....</b>	<b>32</b>
<b>9. Walidacja modelu .....</b>	<b>37</b>
<b>10. Wyniki</b>	<b>38</b>

---

---

10.1. Analiza kosztów-konsekwencji .....	38
10.2. Analiza kosztów-użyteczności .....	39
<b>11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości .....</b>	<b>40</b>
<b>12. Analiza progowa .....</b>	<b>56</b>
<b>13. Uzasadnienie kwalifikacji do istniejącej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej .....</b>	<b>64</b>
<b>14. Ograniczenia i założenia .....</b>	<b>64</b>
<b>15. Dyskusja .....</b>	<b>66</b>
<b>16. Podsumowanie i wnioski końcowe .....</b>	<b>67</b>
<b>17. Załączniki .....</b>	<b>68</b>
17.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych w silnym bólu .....	68
17.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych .....	68
17.1.2. Strategia wyszukiwania .....	69
17.1.3. Selekcja badań .....	70
17.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy .....	71
17.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych .....	71
17.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą .....	72
17.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych .....	73
17.2.2. Strategia wyszukiwania .....	73
17.2.3. Selekcja badań .....	74

---

---

17.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy .....	76
17.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych .....	76
17.3. Analiza wrażliwości – uwzględnienie dodatkowego stanu w modelu podstawowym w bólu nienowotworowym .....	76
17.4. Wyniki analizy dla poszczególnych prezentacji technologii wnioskowanej .....	79
17.4.1. Analiza kosztów-konsekwencji .....	79
17.4.2. Analiza kosztów-użyteczności .....	80
<b>18. Spis tabel .....</b>	<b>82</b>
<b>19. Spis rysunków .....</b>	<b>86</b>
<b>20. Bibliografia .....</b>	<b>87</b>

---

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BFI	ang. <i>Bowel Function Index</i> – indeks czynności jelit
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CD	Cena detaliczna
CH	Cena hurtowa brutto
CZN	Cena zbytu netto
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
DDD	Dobowa dawka leku
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
MZ	Minister Zdrowia
NAL	Nalokson
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OKS	Oksykodon
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PAC-SYM	ang. <i>The Patient Assessment of Constipation Symptoms</i> – kwestionariusz oceny objawów zaparcí przez chorego
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PIS	ang. <i>Pain Intensity Scale</i> – skala służąca do oceny nasilenia bólu
p.o.	łac. <i>per os</i> – podanie doustne
PPZ	postępowanie przeciwzaparciowe
PR	ang. <i>prolonged release</i> – postać leku o przedłużonym uwalnianiu
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

---

## Streszczenie

### CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce produktu leczniczego Targin® (oksykodon + nalokson) w leczeniu dorosłych chorych z silnym bólem, który może być właściwie leczony jedynie terapią opioidową, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej leki refundowane dostępne w aptece na receptę. Wniosek dotyczy preparatu Targin® (oksykodon + nalokson) w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, w dawkach 5+2,5 mg, 10+5 mg, 20+10 mg, 40+20 mg, w opakowaniach zawierających 60 tabletek, finansowanych w ramach grupy limitowej 150.4 *Opioidowe leki przeciwbólowe – oksykodon w połączeniach*, we wskazaniu ból nienowotworowy za odpłatnością ryczałtową.

### METODYKA

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w 52-tygodniowym (rocznym) horyzoncie czasowym.

W analizie porównano oksykodon stosowany w połączeniu z naloksonem z komparatorem, wybranym zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696, dalej zwaną *Ustawą o refundacji*) oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań* (zwanym dalej *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), tj. oksykodonem.

Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorami oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w jednostkach QALY (ang. *quality-adjusted life years*), w analizie ekonomicznej oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY). Zastosowanie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie o refundacji* oraz *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*. Zgodnie z wymogami określonymi w ww. *Rozporządzeniu* oraz *Wytycznych Agencji Oceny Technologii*

---

*Medycznych* (zwanych dalej *Wytycznymi AOTMiT*) dodatkowo opracowano analizę kosztów - konsekwencji.

Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego badań klinicznych, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*. Odnaleziono badania, w których bezpośrednio porównano oksykodon + nalokson vs oksykodon.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych (QALY) opracowano model Markowa. W modelu Markowa uwzględniono dane kosztowe oraz komparator odpowiedni dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. Za miarę korzyści zdrowotnych w tym modelu przyjęto: lata życia skorygowane jakością (QALY). Do wyznaczenia QALY skorzystano z danych o użyteczności stanów zdrowia oszacowanych za pomocą metod zalecanych w *Wytycznych AOTMiT*.

Dawkowanie leków oraz rodzaj stosowanego postępowania przeciwaparciowego oszacowano na podstawie danych z badań *Löwenstein 2009*, *Meissner 2009* (publikacja *Nadstawek 2008*), *Vondrackova 2008* oraz *Simpson 2008*. Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych) wykonano z wykorzystaniem *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2016 r.* (zwanego dalej *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych*) [23] oraz portalu *Medycyna Praktyczna* [27].

[REDACTED]

W analizie w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów tj. koszty bezpośrednie medyczne (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących). W analizie z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz perspektywy wspólnej uwzględniono i oceniono następujące kategorie kosztów:

- ⊕ koszt opioidów,



- ⊗ koszt środków przeczyszczających.

W ramach analizy przeprowadzono analizę wrażliwości w zakresie parametrów związanych z największym błędem oszacowania lub największą niepewnością.

## WYNIKI

W wyniku zastosowania oksykodonu w połączeniu z naloksonem zamiast oksykodonu koszt inkrementalny związany z leczeniem silnego bólu nienowotworowego, który może być właściwie leczony jedynie terapią opioidową wyniósł w analizowanym horyzoncie czasowym

[REDAKTED]

W związku z powyższym, wartość ICUR dla oksykodonu w połączeniu z naloksonem względem oksykodonu w bólu nienowotworowym, [REDAKTED]

[REDAKTED]

Otrzymane wyniki poddano jednokierunkowej analizie wrażliwości, których wyniki wskazują, że największy wpływ na wartość współczynnika ICUR mają:

- ⊗ przeciętny koszt środków przeczyszczających (wariant maksymalny, tylko w perspektywie wspólnej);
- ⊗ dobowy dawka OKS + NAL;
- ⊗ dobowy dawka OKS;
- ⊗ jakość życia w stanie *przewlekły ból: zaparcia*;
- ⊗ odsetek chorych z zaparciami w tygodniu 12.

## PODSUMOWANIE I WNIOSKI

[REDAKTED]

[REDAKTED]

---

[REDACTED]

[REDACTED]

Finansowanie oksykodonu w połączeniu z naloksonem w leczeniu dorosłych chorych z silnym bólem, który może być właściwie leczony jedynie terapią opioidową jako leku dostępnego w aptece na receptę przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu silnego bólu nienowotworowego. Ponadto Targin® jest lekiem innowacyjnym, który działa nie tylko przeciwbólowo, ale także łagodzi zaparcia wywołane przez opioid. Należy podkreślić, że nalokson w ocenianym produkcie stosowany jest doustnie, dzięki czemu nie hamuje działania przeciwbólowego oksykodonu, w przeciwieństwie do naloksonu podawanego dożylnie. W przypadku zastosowania dożylnego lek osiąga odpowiednio wysokie stężenia we krwi i tkankach oraz dobrze przenika przez barierę krew–mózg (działa zarówno obwodowo, jak i ośrodkowo), przez co dochodzi do zniesienia wszystkich objawów wywołanych zastosowaniem opioidu, w tym działania przeciwbólowego.

---

## 1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Analiza została przygotowana w celu określenia opłacalności stosowania w Polsce oksykodonu w połączeniu z naloksonem (lek Targin<sup>®</sup>) w leczeniu dorosłych chorych z silnym bólem oraz w zapobieganiu zaparciom wywołanym przez opioidy, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej leki refundowane dostępne w aptece na receptę. Wniosek dotyczy preparatu Targin<sup>®</sup> (oksykodon + nalokson) w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, w dawkach 5+2,5 mg, 10+5 mg, 20+10 mg, 40+20 mg, w opakowaniach zawierających 60 tabletek, finansowanych w ramach grupy limitowej 150.4 *Opioidowe leki przeciwbólowe – oksykodon w połączeniach*, we wskazaniu ból nienowotworowy i wydanych świadczeniodawcy za odpłatnością ryczałtową. Obecnie oksykodon w połączeniu z naloksonem nie jest finansowany przez płatnika publicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe).

Populacja:

- ⊕ chorzy z silnym bólem nienowotworowym, który może być właściwie leczony jedynie terapią opioidową.

Interwencja:

- ⊕ oksykodon w połączeniu z naloksonem (OKS + NAL).

Komparator:

- ⊕ oksykodon wraz ze standardowym postępowaniem przeciwzaparciowym.

Wyniki:

- ⊕ koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN);
- ⊕ efekty zdrowotne mierzono za pomocą:
  - ⊙ lata życia skorygowane o jakość.

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji (*Analiza kliniczna* [17]) w analizowanym wskazaniu.

---

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie klinicznej*. Jako komparator dla oksykodonu w połączeniu z naloksonem wskazano oksykodon wraz ze standardowym postępowaniem przeciwaparciowym. W *Analizie klinicznej* przeprowadzono porównanie leku Targin<sup>®</sup> względem oksykodonu wraz ze standardowym postępowaniem przeciwaparciowym. Odnaleziono badania umożliwiające porównanie bezpośrednio wskazanych interwencji medycznych w bólu pochodzenia nienowotworowego.

Skuteczność oksykodonu w połączeniu z naloksonem względem oksykodonu wraz ze standardowym postępowaniem przeciwaparciowym w bólu głównie nienowotworowym została oceniona na podstawie badań *Löwenstein 2009*, *Meissner 2009* (publikacja *Nadstawek 2008*), *Vondrackova 2008* oraz *Simpson 2008*.

Dodatkowo w *Analizie klinicznej* dokonano oceny praktycznej skuteczności i bezpieczeństwa OKS + NAL na podstawie badań jednoramiennych.

Na podstawie badań uwzględnionych w *Analizie klinicznej* [17] stwierdzono, iż dołączenie antagonisty receptorów opioidowych (naloksonu p.o.) do ich agonisty (oksykodonu) nie wpływa na działanie przeciwbólowe oksykodonu, a ponadto powoduje osiągnięcie lepszej skuteczności przeciwaparciowej analizowanej interwencji względem standardowego postępowania.

W związku z powyższym, w analizie ekonomicznej przeprowadzono porównanie opłacalności stosowania OKS+NAL względem OKS w leczeniu dorosłych z silnym bólem, który może być właściwie leczony jedynie terapią opioidową.

## 2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na wykonanym od podstaw modelu (model wykonany *de novo*), w którym uwzględniono wyniki porównania dla oksykodonu w połączeniu z naloksonem (OKS+NAL) względem oksykodonu (OKS) stosowanych w Polsce w leczeniu dorosłych z silnym bólem, który może być właściwie leczony jedynie terapią opioidową. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto: lata życia skorygowane jakością (QALY). Obliczenia oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* [17] oraz badaniach odnalezionych w przeglądzie do jakości życia (rozdział 17.1).

---

Wyniki opłacalności prezentowane w oparciu o model Markowa zaprezentowano jako analizę podstawową, dla której następnie wykonano analizę wrażliwości. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości wyznaczono cenę progową technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

### 3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [30], jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne, analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- ⊕ z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia [36])
- ⊕ oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta) [30].

### 4. Horyzont czasowy

Zgodnie w Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT) horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta [1].

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w 52-tygodniowym horyzoncie czasowym. Badania kliniczne, na podstawie których przeprowadzono modelowanie, trwały maksymalnie do 12 tygodni (faza zaślepienia). Odnaleziona w wyniku przeglądu systematycznego analiza ekonomiczna *Dunlop 2012* [10] przeprowadzona została w horyzoncie czasowym trwającym 301 dni. Zatem roczny horyzont czasowy wydaje się być racjonalnym założeniem, oddającym charakter choroby.

W leczeniu bólu (nawet bólu przewlekłego) efekt zdrowotny występuje po podaniu leku. Jednak efekt ten nie utrzymuje się w czasie, ale zanika. W celu ponownego wywołania efektu (uśmierzenie bólu) należy ponownie przyjąć dawkę leku (bądź leków). W związku z tym wyniki skuteczności terapii przeciwbólowej można pokazać w krótkim horyzoncie

czasowym. Jako potwierdzenie wskazać można publikację *Löwenstein 2009* [19], w której wykazano, że 12-tygodniowy okres obserwacji tego badania jest zgodny z zaleceniami Komitetu do spraw Produktów Leczniczych działającego w ramach Europejskiej Agencji Leków, dotyczącymi postępowania w leczeniu bólu (nocyceptywnego) [6].

Ponadto przyjęcie wskazanego horyzontu czasowego nie wiąże się z obarczonym niepewnością wieloletnim ekstrapolowaniem wyników skuteczności i bezpieczeństwa dla oksykodonu skojarzonego z naloksonem.

## 5. Ocena wyników zdrowotnych

### 5.1. Skuteczność kliniczna

Skuteczność oksykodonu w połączeniu z naloksonem względem oksykodonu wraz ze standardowym postępowaniem przeciwaparciowym w bólu głównie nienowotworowym została oceniona na podstawie badań *Löwenstein 2009* [19], *Meissner 2009* [20] (publikacja *Nadstawek 2008* [21]), *Vondrackova 2008* [38] i *Simpson 2008* [31], na podstawie następujących punktów końcowych:

- skuteczność analgetyczna oceniana na podstawie:
  - oceny nasilenia bólu w skali PIS – badania *Löwenstein 2009*, *Meissner 2009* i *Vondrackova 2008*;
  - oceny nasilenia bólu na podstawie kwestionariusza BPI-SF – kwestionariusza oceny nasilenia bólu w skróconej formie – badanie *Simpson 2008*;
  - doraźnego stosowania analgetyku – badania *Löwenstein 2009* i *Simpson 2008*;
- skuteczność przeciwaparciowa oceniana na podstawie:
  - indeksu funkcjonowania jelit BFI – badania *Löwenstein 2009*, *Meissner 2009*, *Vondrackova 2008* i *Simpson 2008*;
  - oceny objawów zaparcia przez chorego PAC-SYM – badanie *Löwenstein 2009*;
  - zaparcia wywołane przez opioidy w ocenie chorego PACOI – badanie *Simpson 2008*;
  - spontaniczne pełne ruchy jelita CSBMs – badania *Löwenstein 2009*, *Vondrackova 2008* i *Simpson 2008*;

- doraźnego postępowania przeciwzaparciowego – badania *Löwenstein 2009*, *Meissner 2009* i *Simpson 2008*;
- częstość wypróżnień – badanie *Meissner 2009*;
- ocena ogólnej skuteczności leczenia:
  - skuteczność leczenia w ocenie lekarza – badanie *Meissner 2009* (publikacja *Nadstawek 2008*);
  - skuteczność leczenia w ocenie chorego – badanie *Meissner 2009* (publikacja *Nadstawek 2008*).

Udowodniono, iż w przypadku skuteczności analgetycznej oksykodon w połączeniu z naloksonem jest interwencją porównywalną względem oksykodonu stosowanego wraz ze standardowym postępowaniem przeciwzaparciowym. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wynikach dla żadnego z analizowanych punktów końcowych dotyczących skuteczności analgetycznej, co dowodzi, że zastosowanie naloksonu wraz z oksykodonom w postaci doustnej o przedłużonym uwalnianiu nie znosi przeciwbólowego działania opioidu.

Natomiast w przypadku skuteczności przeciwzaparciowej stwierdzono, że opiniowana interwencja wykazuje znaczną przewagę nad oksykodonom wraz ze standardowym postępowaniem przeciwzaparciowym.

Odnotowano istotne statystycznie różnice w znaczącej większości punktów końcowych w czasie zarówno 4 jak i 12 tygodni stosowania, wiele wyników pochodzi z metaanaliz. W analizie subpopulacji, w której początkowe BFI wynosiło  $\geq 50$  nie wykazano różnic pomiędzy analizowanymi grupami, autorzy badania *Vondrackova 2008* zaznaczają jednak, iż liczebność tej subpopulacji może być zbyt mała do wnioskowania o skuteczności. W badaniu *Meissner 2009* wykazano statystycznie istotną przewagę oksykodonu w połączeniu z naloksonem nad oksykodonom wraz ze standardowym postępowaniem przeciwzaparciowym w odniesieniu do średniej liczby dni, w których konieczne było zastosowanie doraźnego postępowania przeciwzaparciowego. Ponadto w tym samym badaniu nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w częstości wypróżnień w ciągu doby, jednak częstość ta była nieznacznie większa u chorych przyjmujących oksykodon w połączeniu z naloksonem. Wyniki te należy traktować z ostrożnością ze względu na fakt, że nie wszyscy chorzy w grupie badanej przyjmowali OKS:NAL w stosunku 2:1.

Wykazano również, że terapia oksykodonom w połączeniu z naloksonem oceniana jest przez lekarzy jako skuteczniejsza w porównaniu do oksykodonu wraz ze standardowym

---

postępowaniem przeciwwzparciowym, także przy uwzględnieniu chorych przyjmujących OKS i NAL wyłącznie w stosunku dawek 2:1. Nie odnotowano natomiast różnic w ocenie skuteczności przez chorego, jednak po uwzględnieniu wyłącznie chorych przyjmujących OKS i NAL w stosunku 2:1 widoczna jest różnica istotna statystycznie.

W związku z powyższą analizą stwierdzono, iż dołączenie antagonisty receptorów opioidowych (naloksonu p.o.) do ich agonisty (oksykodonu) nie wpływa na działanie przeciwbólowe oksykodonu, a ponadto powoduje osiągnięcie lepszej skuteczności przeciwwzparciowej przez analizowaną interwencję względem standardowego postępowania.

Zestawianie wszystkich wyników zamieszczono w *Analizie klinicznej* [17].

## 5.2. Profil bezpieczeństwa

W ramach *Analizy klinicznej* [17] przeprowadzona została analiza bezpieczeństwa pomiędzy badaną technologią a komparatorem.

Ocenę profilu bezpieczeństwa stosowania oksykodonu w połączeniu z naloksonem względem oksykodonu wraz ze standardowym postępowaniem przeciwwzparciowym u chorych z bólem głównie nienowotworowym przeprowadzono na podstawie danych z badań: *Löwenstein 2009* [19], *Meissner 2009* [20], *Simpson 2008* [31] oraz *Vondrackova 2008* [38]. Na ich podstawie określono częstość występowania zdarzeń i działań niepożądanych ogółem, zgonów, zakażeń i zarażeń pasożytniczych, zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń żołądka i jelit, zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej, zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, a także częstość występowania zaburzeń wyników badań diagnostycznych. Na podstawie badania *Meissner 2008* oceniono także tolerancję leczenia.

Wykazano, że dodanie naloksonu do oksykodonu charakteryzują się lepszym profilem bezpieczeństwa w zakresie zawrotów głowy oraz zaparcí względem standardowej terapii przeciwwzparciowej w połączeniu z oksykodonem w czasie 12 tygodni (metaanalizy wyników z badań *Löwenstein 2009*, *Simpson 2008* oraz *Vondrackova 2008*).

Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa stosowania oksykodonu z naloksonem względem oksykodonu wraz ze standardowym postępowaniem przeciwwzparciowym wykazała w większości punktów końcowych brak istotnych statystycznych różnic.

---



W czasie 12 tygodni stwierdzono częstsze występowanie rwy kulszowej w grupie stosującej oksykodon w połączeniu z naloksonem względem oksykodonu w połączeniu ze standardową praktyką przeciwarzarciową (badanie *Löwenstein 2009*). Natomiast w czasie 4 tygodni (badanie *Meissner 2009*) wykazano zwiększenie częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz biegunki w grupach przyjmujących oksykodon w połączeniu z naloksonem. Należy zauważyć, że w badaniach *Löwenstein 2009* i *Meissner 2009* chorzy stosowali terapie w dawkach wyższych niż w pozostałych badaniach włączonych do analizy, a ponadto w badaniu *Meissner 2009* stosunek dawek OKS do NAL u większości chorych był inny niż przewidziany w ChPL dla leku Targin®. W badaniu *Löwenstein 2009* grupa badana przyjmowała średnio 74,4 mg oksykodonu i 37,2 mg naloksonu, z kolei w badaniu *Meissner 2009* chorzy stosowali oksykodon w dawce 40-80 mg i nalokson od 10-40 mg (10 mg, 20 mg i 40 mg w każdym z trzech ramion). Można podejrzewać, że częstość występowania tych zdarzeń niepożądanych jest związana z dawką stosowanego leku. Jest wysoce prawdopodobne, iż dane dotyczące biegunki w badaniu *Meissner 2009*, gdzie widoczny jest związek częstości występowania tego zdarzenia niepożądanego z dawką naloksonu (brak różnic między grupą badaną a kontrolną w analizie grup badanych przyjmujących nalokson w dawce 10 i 20 mg, natomiast istotna statystycznie różnica na korzyść grupy kontrolnej podczas analizy z grupą przyjmującą nalokson w dawce 40 mg), potwierdzają związek dawki leku z częstością występowania zdarzeń niepożądanych. Ponadto, w badaniu tym przy uwzględnieniu grupy chorych przyjmujących OKS i NAL w stosunku 2:1 odnotowano statystycznie istotną różnicę między ocenianymi terapiami w przypadku oceny lekarza (od umiarkowanej do bardzo słabej) świadczącej o przewadze terapii zawierającej NAL.

Uwzględniając powyższe informacje stwierdzono, że terapia z zastosowaniem oksykodonu w połączeniu z naloksonem względem oksykodonu wraz z zastosowaniem standardowej praktyki przeciwarzarciowej charakteryzuje się porównywalnym i dobrym profilem bezpieczeństwa.

Szczegółowe zestawienie wyników dotyczących analizy bezpieczeństwa zamieszczono w *Analizie klinicznej*.

### 5.3. Jakość życia

W *Analizie klinicznej* [17] nie wykazano, że OKS + NAL oraz OKS różnią się pod względem skuteczności analgetycznej. Różnica w jakości życia chorych stosujących wspomniane

---

leczenie nie wynika więc z uśmierzenia bólu, lecz z częstości występowania zdarzeń niepożądanych, z których najczęściej występujące oraz najbardziej dokuczliwe są zaparcia. Zaparcia mogą być przyczyną niemożności uzyskania skutecznej analgezji [2]. W badaniu *Ueberall 2015* [33] wykazano że terapia OXS + NAL w porównaniu to OKS pozwala na osiągnięcie przez chorych większej jakości życia. Na tej podstawie zdecydowano, że jakość życia w modelu będzie uzależniona od występowania zaparc.

Ze względu na strukturę modelu wykonanego na potrzeby analizy, poszukiwano użyteczności związanych z zaparciami związanymi ze stosowaniem opioidów.

Przeprowadzono systematyczne przeszukiwanie baz informacji medycznych (MEDLINE przez wyszukiwarkę PubMed) w celu odnalezienia pożądaných informacji. Szczegóły dotyczące przeszukiwania baz danych przedstawiono w rozdziale 17.1.

W wykonanym przeglądzie systematycznym badań do oceny jakości życia chorych odnaleziono ostatecznie dwie publikacje raportujące dane dotyczące jakości życia chorych, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu: *Dunlop 2012* [10], *Penning van Beest 2010* [25]. Publikacje te zostały opisane w rozdziale 17.1.

W analizie podstawowej do oceny jakości życia w poszczególnych stanach uwzględnionych w modelu wykorzystano wyniki badania *Penning-van Beest 2010* [25], ponieważ zaprezentowano w niej wartości jakości życia zmierzone z wykorzystaniem formularza EQ-5D. Wyniki badania dotyczyły ogólnej populacji chorych leczonych opioidami cierpiących z powodu zaparc. Nie wyznaczono wartości jakości życia chorych w populacji z chorobami nieonkologicznymi oddzielnie, co może stanowić ograniczenie analizy. W publikacji występował podział chorych na:

- ⊕ mających chorobę zaawansowaną i cierpiących z powodu zaparc,
- ⊕ mających chorobę zaawansowaną i nie mających zaparc,
- ⊕ mających chorobę niezaawansowaną i cierpiących z powodu zaparc,
- ⊕ mających chorobę niezaawansowaną i nie mających zaparc,

Wartości z te wykorzystano w analizie wrażliwości. W analizie podstawowej wykorzystano średnią ze wspomnianych wyżej wartości (choroba zaawansowana i niezaawansowana), w podziale na chorych z zaparciami i bez.

---

---

## 6. Technika analityczna

Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **kosztów-użyteczności** (CUA, ang. *cost-utility analysis*). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY). Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie o refundacji* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [30, 34].

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz *Wytycznymi AOTMiT* [30,1], przeprowadzona została również analiza **kosztów i konsekwencji** (CCA, ang. *cost-consequences analysis*).

Uzasadnienie dla przyjętej techniki analitycznej stanowią informacje przedstawione w rozdziałach 5.1. oraz 5.2., na podstawie *Analizy klinicznej* [17].

## 7. Analiza kosztów

W zależności od zastosowanej perspektywy badawczej, w analizie uwzględniono koszty, odpowiadające zużyciu wszystkich istotnych zasobów wynikających z zastosowania się pacjenta do aktualnie obowiązującej praktyki klinicznej w Polsce.

W analizie, w celu oceny rzeczywistego obciążenia finansowego związanego z chorobą uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów (tj. koszty bezpośrednie medyczne).

Po dokładnym przeanalizowaniu wyników *Analizy klinicznej* [17] oraz przestudiowaniu aktualnej praktyki klinicznej leczenia, w analizie z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- ⊗ koszt opioidów;
  - ⊗ koszt środków przeciwszczepających.
-

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne. Uznano, że koszty pośrednie oraz wszelkie ograniczenia w życiu codziennym i zawodowym należą do kategorii kosztów wspólnych, dlatego nie uwzględniono ich w analizie.

Koszty leczenia przypadające na przeciętnego pacjenta (tj. średni koszt leczenia chorych) oszacowano na podstawie danych z badań *Löwenstein 2009* [19], *Meissner 2009* [20] (publikacja *Nadstawek 2008* [21]), *Vondrackova 2008* [38], *Simpson 2008* [31]. Wycenę stosowanych leków (kosztów jednostkowych) przeprowadzono na podstawie aktualnego *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [23], portalu *Medycyna Praktyczna* [27]. Ceny poszczególnych prezentacji leku Targin® rozważanych w niniejszej analizie uzyskano od Zamawiającego [7].

## 7.1. Koszt leków

### 7.1.1. Dawkowanie leków

Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych konieczne było wyznaczenie dawki leków. Na podstawie badań odnalezionych w przeglądzie systematycznym *Analizy klinicznej* [17]. W badaniach tych (*Simpson 2008* [31] i *Löwenstein 2009* [19], *Vondrackova 2008* [38]) dawkowanie oksykodonu w połączeniu z naloksonem odbywało się w stosunku 2:1 (w badaniu *Meissner 2009* [20] (publikacja *Nadstawek 2008* [21]) chorzy mogli przyjmować OKS i NAL w innych proporcjach – wobec tego wyniki z badania należy traktować z ostrożnością). Biorąc pod uwagę, iż w takim stosunku jest on dostępny w uwzględnianych opakowaniach, do oceny kosztu stosowania leków określano dawkowanie uwzględniając jedynie ilość oksykodonu. W analizie podstawowej uwzględniono średnią dawkę opioidów uzyskaną na podstawie badań *Simpson 2008* i *Löwenstein 2009*. Nie uwzględniono badania *Vondrackova 2008* ze względu na podanie w nim wyłącznie zakresu wielkości dawki opioidów, bez wskazania wartości średniej.

**Tabela 1.**  
**Dawkowanie opioidów w bólu głównie nienowotworowym**

Parametr	Simpson 2008		Löwenstein 2009		Simpson 2008 + Löwenstein 2009	
	OKS+NAL	OKS	OKS+NAL	OKS	OKS+NAL	OKS
N	162	160	130	135	292	295
Dawka na dobę	32,2 mg	33,0 mg	74,4 mg	71,9 mg	51,0 mg	50,8 mg

## 7.1.2. Ceny leków

### OKSYKODON W POŁĄCZENIU Z NALOKSONEM

Obecnie lek Targin® nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu, jest jednak refundowany w innych wskazaniach w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w dawkach 5+2,5 mg, 10+5 mg oraz 20+10 mg w opakowaniach zawierających po 30 tabletek (ceny opakowań na podstawie Obwieszczenia MZ [23] zamieszczono w Tabela 2).

Zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* [34] wyznaczono cenę zbytu netto, cenę hurtową, cenę detaliczną oraz wysokość limitu finansowania leku biorąc pod uwagę finansowanie w istniejącej grupie limitowej (uzasadnienie w rozdziale 13) oraz odpłatność ryczałtową. Podstawę limitu w grupie limitowej 150.4 *Opioidowe leki przeciwbólowe – oksykodon w połączeniach* stanowi opakowanie leku Targin® 10+5 mg zawierające 30 tabletek (refundowane obecnie w bólu nowotworowym). Założono, iż podstawa limitu nie ulegnie zmianie.

Wartości poszczególnych cen leków obecnie refundowanych w ramach grupy limitowej 150.1, w leczeniu bólu nowotworowego prezentuje tabela poniżej (Tabela 2).




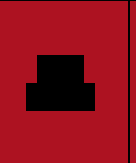
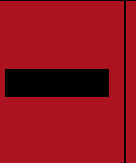
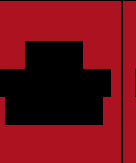







































**Tabela 2.**  
**Ceny poszczególnych opakowań leku Targin® obecnie refundowanych w leczeniu bólu nowotworowego**

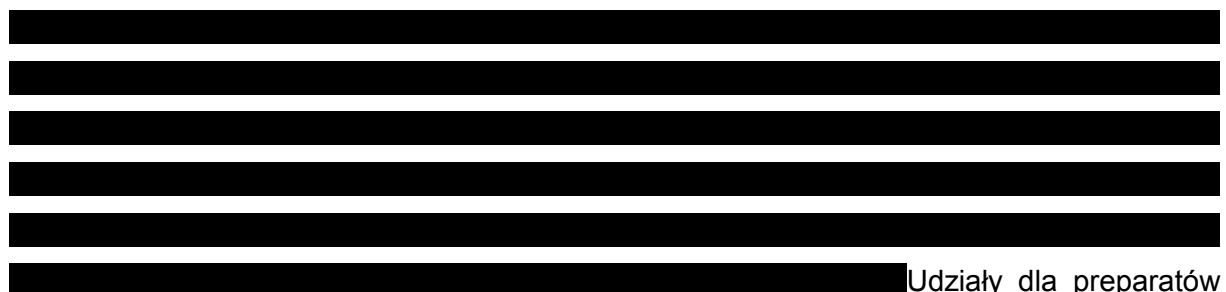
Dawka leku Targin® (OKS + NAL)	Liczba tabletek (szt.)	CZN (PLN)	UCZ (PLN)	CH (PLN)	Limit finansowania (PLN)	CD (PLN)	Koszt NFZ (PLN)	Koszt pacjenta (PLN)
5 mg / 2,5 mg	30,00	34,44	37,20	39,06	45,21	47,42	45,21	2,21

Dawka leku Targin® (OKS + NAL)	Liczba tabletek (szt.)	CZN (PLN)	UCZ (PLN)	CH (PLN)	Limit finansowa nia (PLN)	CD (PLN)	Koszt NFZ (PLN)	Koszt pacjenta (PLN)
10 mg / 5 mg	30,00	68,88	74,39	78,11	90,42	90,42	90,42	0,00
20 mg / 10 mg	30,00	137,80	148,82	156,26	172,58	172,58	172,58	0,00

Wartości poszczególnych cen leków stanowiących podmiot niniejszego wniosku refundacyjnego prezentuje tabela poniżej.

**Tabela 3.**  
Ceny poszczególnych opakowań leku Targin® stanowiące przedmiot niniejszego wniosku refundacyjnego



Udziały dla preparatów oksykodonu wyznaczono na podstawie danych refundacyjnych z okresu od stycznia do listopada 2015 roku [22].

**Tabela 4.**  
Średnie ważone udziałami ceny jednego miligrama oksykodonu w leku Targin® uwzględnione w analizie podstawowej


--




**OKSYKODON**

Ceny komparatora branego pod uwagę w analizie, zostały zaczerpnięte z aktualnego *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [23]. Ceny produktów uwzględnianych w analizie prezentuje poniższa tabela.

**Tabela 6.**  
Prezentacje i ceny leków zawierających OKS uwzględnione w analizie, w ramieniu komparatora

Nazwa leku	Zawartość opakowania (tabl.)	Dawka (mg)	CD (PLN)	Koszt NFZ (PLN)
OxyContin®	60	5	37,39	28,21
OxyContin®	60	10	71,38	59,61

Nazwa leku	Zawartość opakowania (tabl.)	Dawka (mg)	CD (PLN)	Koszt NFZ (PLN)
OxyContin <sup>®</sup>	60	20	136,39	122,42
OxyContin <sup>®</sup>	60	40	251,24	247,83
OxyContin <sup>®</sup>	60	80	492,16	485,33
Oxydolor <sup>®</sup>	60	5	36,59	28,21
Oxydolor <sup>®</sup>	60	10	69,74	59,61
Oxydolor <sup>®</sup>	60	20	133,16	122,42
Oxydolor <sup>®</sup>	60	40	256,01	247,83
Oxydolor <sup>®</sup>	60	80	499,53	492,7
Reltebon <sup>®</sup>	60	5	36,12	28,21
Reltebon <sup>®</sup>	60	10	69,29	59,61
Reltebon <sup>®</sup>	60	20	135,51	122,42
Reltebon <sup>®</sup>	60	40	260,68	247,83
Reltebon <sup>®</sup>	60	80	508,86	495,65
Accordeon <sup>®</sup>	100	5	43,37	40,17
Accordeon <sup>®</sup>	100	10	81,39	78,19
Accordeon <sup>®</sup>	100	20	142,09	138,89
Accordeon <sup>®</sup>	100	40	271,69	266
Accordeon <sup>®</sup>	100	80	530,87	519,49

Oksykodon jest refundowany obecnie w leczeniu bólu innego pochodzenia niż nowotworowy za odpłatnością ryczałtową. Biorąc pod uwagę koszt jednostkowy poszczególnych opakowań opioidu, ich udział w rynku (określony na podstawie danych refundacyjnych NFZ od stycznia 2015 roku do listopada 2015) wyznaczono średni ważony udziałami koszt 1 mg oksykodonu. Koszt ten zestawia poniższa tabela.

**Tabela 7.**  
**Koszt ważony za miligram OKS w analizowanym wskazaniu**

CD (PLN)	Koszt NFZ (PLN)
0,11	0,10

## 7.2. Koszt środków przeciwpaczkujących

Na podstawie *Analizy klinicznej* [17] można przyjąć, że obecnie w Polsce dostępne są następujące leki, które mogą być stosowane w przypadku zaparc:



- ⊗ leki zmiękczejące: płynna parafina, dokuzan sodu;
- ⊗ leki kontaktowe: bisakodyl, sennozydy (także w połączeniach);
- ⊗ leki zwiększające objętość mas kałowych: leki ziołowe;
- ⊗ leki osmotyczne: laktuloza, makrogol (także w połączeniach);
- ⊗ antrazwiązki;
- ⊗ wlewki doodbytnicze: fosforan sodu;
- ⊗ antagoniści opioidowych receptorów obwodowych: bromek metylnaltreksonu.

Wskazane technologie medyczne nie znajdują się w *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*, regulowanym *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu refundowanych leków* [23]. Nie są one refundowane przez płatnika publicznego.

W publikacji *Dzierżanowski 2009* [11] podejmującej tematykę leczenia zaparc, w populacji chorych przyjmujących opioidy, podkreślona jest nieoptymalność stosowania terapii przeciwarzarciowych.

Ze względu na różne możliwe współistniejące przyczyny zaparc, wielokierunkowość leczenia, różnorodność stosowanych substancji przeciwarzarciowych oraz dawkowania trudno określić koszt stosowania środków przeczyszczających. W badaniach klinicznych odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* [17] chorzy mogli stosować doraźne postępowanie przeciwarzarciove, które nie zostało ściśle określone (*Meissner 2009* [20] (publikacja *Nadstawek 2008* [21]), *Vondrackova 2008* [38]) lub był to tylko bisakodyl (*Löwenstein 2009* [19], *Simpson 2008* [31]). Wobec czego w analizie podstawowej PPZ (postępowanie przeciwarzarciove) wyceniono w oparciu o koszty stosowania bisakodylu.

W celu uzyskania dodatkowych informacji dotyczących stosowanego PPZ wykorzystano odnalezione w *Analizie klinicznej* badania obserwacyjne. Szczegółowe informacje dotyczące stosowanego PPZ zamieszczono w badaniu obserwacyjnym *Poelaert 2015* [26], opisano jakie leki były stosowane w PPZ (wraz z odsetkami chorych, który je stosowali). W badaniu chorzy stosowali następujące PPZ:

- ⊗ glikol polietylenowy (makrogol);
- ⊗ bisakodyl;
- ⊗ pikosiarczan sodu;
- ⊗ senes;
- ⊗ laktulozę;

- 
- ⊗ doodbytnicze środki przeczyszczające.

Należy zaznaczyć, że chorzy w ramieniu ocenianej interwencji będą rzadziej stosowani PPZ. Wycena PPZ w oparciu o koszt bisakodylu daje niższy koszt w cyklu leczenia niż wycena PPZ w oparciu o dane z badania *Poelaert 2015* [26], którą przedstawiono poniżej. W związku z tym przyjęcie w analizie podstawowej wyceny PPZ w oparciu o bisakodyl jest założeniem konserwatywnym. Wycenę PPZ w oparciu o dane z badania *Poelaert 2015* wykorzystano w analizie wrażliwości.

Dawkowanie poszczególnych preparatów ustalono na podstawie ich DDD lub zgodnie z ulotką informacyjną danego leku (o ile wartość DDD nie była dla danego leku wyznaczona). Ceny preparatów uzyskano z portalu *Medycyna Praktyczna* [27]. Wyceny poszczególnych preparatów zestawiają poniższe tabele. Ze względu na fakt, że spośród analizowanych preparatów tylko leki zawierające bisakodyl były dostępne w postaci czopków doodbytniczych, dla doodbytniczych środków przeczyszczających przyjęto wycenę jak dla leków zawierających bisakodyl.

**Tabela 8**  
**Wycena preparatów zawierających makrogole**

Lek:	Zawartość opakowania	Zawartość opakowania (g)	DDD (g)	Cena (PLN)	Cena za 1 g	Koszt dnia terapii (PLN)	Średni koszt dnia terapii (PLN)
Dicopeg Junior	proszek do sporządzania roztworu doustnego zawiera makrogol 3350 100 g	100,00	10,00	28,00	0,28	2,80	2,16
Dicopeg Junior	proszek do sporządzania roztworu doustnego 1 saszетка zawiera 5 g makrogolu 3350 14 saszetek 5 g	70,00	10,00	24,99	0,36	3,57	
Forlax	proszek do sporządzania roztworu 10 g (1 saszетка zawiera 10 g makrogolu 4000) 10 saszetek	100,00	10,00	15,96	0,16	1,60	
Forlax	proszek do sporządzania roztworu 10 g (1 saszетка zawiera 10 g makrogolu 4000) 20 saszetek	200,00	10,00	31,43	0,16	1,57	
Olopeg	koncentrat do sporządzania roztworu doustnego 52,5 g/100 ml (13,125 g/25 ml) 200 ml	105,00	10,00	19,01	0,18	1,81	
Olopeg	koncentrat do sporządzania roztworu doustnego 52,5 g/100 ml (13,125 g/25 ml) 500 ml	262,50	10,00	42,65	0,16	1,62	

**Tabela 9**  
**Wycena preparatów zawierających bisakodyl**

Lek:	Zawartość opakowania	Zawartość opakowania (mg)	DDD (mg)	Cena (PLN)	Cena za 1 mg	Koszt dnia terapii	Średni koszt dnia terapii
Bisacodyl GSK	czopki 10 mg 5 czopków	50,00	10,00	15,49	0,31	3,10	1,56
Bisacodyl VP	tabletki dojelitowe 5 mg 30 tabl.	150,00	10,00	21,92	0,15	1,46	
Dulcobis	tabletki dojelitowe 5 mg 20 tabl.	100,00	10,00	8,40	0,08	0,84	
Dulcobis	tabletki dojelitowe 5 mg 40 tabl.	200,00	10,00	17,21	0,09	0,86	

**Tabela 10**  
**Wycena preparatów zawierających pikosiarczan sodu (w połączeniu)**

Lek:	Zawartość opakowania	Zawartość opakowania (mg)	DDD (mg)	Cena (PLN)	Cena za 1 mg	Koszt dnia terapii	Średni koszt dnia terapii
CitraFleet	proszek do sporządzania roztworu doustnego 1 saszetka zawiera: 10 mg pikosiarczanu sodu, 3,5 g tlenku magnezu lekkiego, 10,97 g kwasu cytrynowego bezwodnego, 195 mg potasu 2 saszetki	20,00	5,00	55,11	2,76	13,78	12,47
CitraFleet	proszek do sporządzania roztworu doustnego 1 saszetka zawiera: 10 mg pikosiarczanu sodu, 3,5 g tlenku magnezu lekkiego, 10,97 g kwasu cytrynowego bezwodnego, 195 mg potasu 50 saszetek	500,00	5,00	1 116,00	2,23	11,16	

**Tabela 11**  
**Wycena preparatów zawierających senes**

Lek:	Zawartość opakowania	Zawartość opakowania (saszetki)	Dawkowanie	Cena (PLN)	Cena za saszetkę	Koszt dnia terapii	Średni koszt dnia terapii
Xenna	ziola 1 saszetka zawiera 0,9–1,1 g liścia senesu, co odpowiada 30 mg związków antranoidowych w przeliczeniu na sennozyd B 20 saszetek	20,00	jedna saszetka raz dziennie	8,86	0,44	0,44	0,44
Figura 1 Senes fix	ziola 20 torebek 3 g	20,00	jedna saszetka raz dziennie	8,61	0,43	0,43	

**Tabela 12**  
**Wycena preparatów zawierających laktulozę**

Lek	Zawartość opakowania	Zawartość opakowania (g)	DDD (g)	Cena (PLN)	Cena za 1 g	Koszt dnia terapii	Średni koszt dnia terapii
Duphalac	roztwór doustny 667 mg/ml (10 g/15 ml) 150 ml	100,00	6,70	10,50	0,11	0,70	0,71
Duphalac	roztwór doustny 667 mg/ml (10 g/15 ml) 200 ml	133,33	6,70	12,50	0,09	0,63	
Duphalac	roztwór doustny 667 mg/ml (10 g/15 ml) 300 ml	200,00	6,70	23,69	0,12	0,79	

Wymienione preparaty mogą być stosowane doraźnie, w krótkich okresach leczenia, co stanowi trudność dla podstawowej profilaktyki przeciwaparciowej w przypadku bólu przewlekłego, trwającego z definicji >3 miesiące. Dlatego też w analizie przyjęto średni czas stosowania PPZ w tygodniu (minimalnie 1 raz w tygodniu, maksymalnie 5 razy w tygodniu, czyli średnio 3 razy w tygodniu). Szacunkowe tygodniowe koszty postępowania przeciwaparciowego uwzględnione w analizie podstawowej, wraz z odsetkiem chorych stosujących dane PPZ zestawia poniższa tabela.

**Tabela 13**  
**Koszt środków przeczyszczających (PLN)**

Rodzaj PPZ	Odsetek stosujących (%)	Leki stosowane raz w tygodniu (PLN)	Leki stosowane 3 razy w tygodniu (PLN)	Leki stosowane 5 razy w tygodniu (PLN)
Makrogole	73	1,58	4,74	7,89
Bisakodyl	30	0,47	1,41	2,35
Pikosiarczan sodu	17	2,12	6,36	10,60
Senes	17	0,07	0,22	0,37
Laktuloza	8	0,06	0,17	0,28
Doodbytnicze środki przeczyszczające	8	0,13	0,38	0,63
Suma	153	4,42	13,27	22,12

W analizie podstawowej nie uwzględniono możliwości leczenia chorych z wykorzystaniem bromku metylonatreksonu, ponieważ według opinii AOTMiT powinien być on stosowany głównie w leczeniu pacjentów onkologicznych [2]. Dlatego też wpływ kosztu PPZ oszacowanego z założeniem, że chorzy będą stosowali bromek metylonatreksonu (lek Rlistor®), przetestowano w analizie wrażliwości. Wycenę kosztów leczenia bromkiem metylonatreksonu wykonano na podstawie *ChPL leku Rlistor®* [5] oraz danych z portalu *olekach.pl* [28]. Lek Rlistor® może być przyjmowany do 7 razy w tygodniu (standardowy schemat stosowania to jedna, pojedyncza dawka podawana co drugi dzień). Ze względu na przyjęte wcześniej założenia dotyczące częstotliwości stosowania PPZ przyjęto ze Rlistor® będzie stosowany 3 razy w tygodniu. Wycenę kosztu leczenia bromkiem metylonatreksonu zawiera poniższa tabela. W wycenie pominięto koszty podania leku.

**Tabela 14**  
**Wycena leczenia zaparc bromkiem metylonatreksonu (Rlistor®)**

Nazwa leku	Zawartość opakowania	Wielkość pojedynczej dawki (mg)	Koszt jednej dawki (PLN)	Tygodniowy koszt leczenia (PLN)
Rlistor®	1 fiol. 0,6 ml (20 mg/ml)	20,00	187,49	562,47

### 7.3. Całkowity koszt różniący

Całkowite koszty bezpośrednio ocenianych technologii medycznych, związane z leczeniem silnego bólu, który może być właściwie leczony jedynie terapią opioidową wyznaczono na podstawie oszacowanych wartości kosztów różniących: kosztów opioidów oraz kosztów środków przeczyszczających. Wartości w 52-tygodniowym horyzoncie czasowym przedstawiono w poniższych tabelach.

[Redacted]		
------------	--	--

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

[Redacted]		
------------	--	--

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







Do oceny opłacalności stosowania oksykodonu w połączeniu z naloksonem w leczeniu silnego bólu, który może być właściwie leczony jedynie terapią opioidową, względem oksykodonu wraz ze standardowym postępowaniem przeciwzaparciowym posłużono się modelem Markowa, wykonanym w programie MS Excel 2010. Wytyczne AOTMiT [1] wskazują, że struktura modelu wykorzystywanego w analizie ekonomicznej powinna być prosta, ale jednocześnie model musi odpowiadać problemowi zdrowotnemu i musi być zgodny z ogólnie akceptowaną wiedzą na temat przebiegu modelowanej choroby. W modelu uwzględnić należy wszystkie komparatory dla ocenianej interwencji (alternatywne technologie medyczne stosowane w danym wskazaniu).

W modelu uwzględniono dwa stany:

- ⊕ ból przewlekły z zaparciami,
- ⊕ ból przewlekły bez zaparć.

W *Analizie klinicznej* [17] w przypadku skuteczności analgetycznej, udowodniono, iż lek Targin<sup>®</sup> jest porównywalnie skuteczny względem standardowego postępowania przeciwzaparciowego stosowanego wraz z oksykodonem. Skuteczność leku Targin<sup>®</sup> została potwierdzona w badaniach obserwacyjnych.

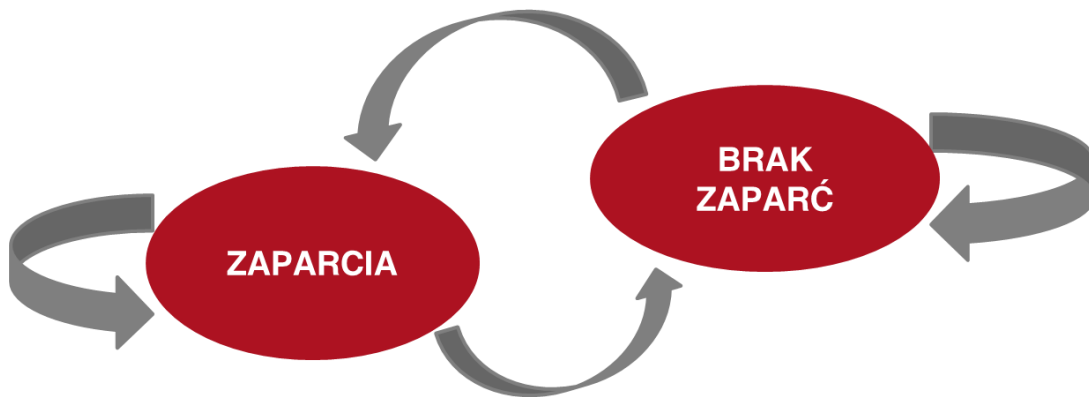
Natomiast w przypadku jakości życia ocenianej z wyodrębnieniem pytań dotyczących zaparć oraz w ocenie skuteczności przeciwzaparciowej wykazano przewagę opiniowanego leku nad oksykodonem wraz ze standardowym postępowaniem przeciwzaparciowym. Różnice między grupami często były istotne klinicznie, a siła badanej interwencji wysoka. Skuteczność przeciwzaparciowa została dodatkowo potwierdzona w badaniach obserwacyjnych.

W związku z powyższym, w analizie brano pod uwagę wyłącznie skuteczność przeciwwzparciową (skuteczność analgetyczna technologii wnioskowanej i komparatora jest porównywalna).

Długość cyklu przyjęta w modelu wynosi 1 tydzień. Wybór typu modelu oraz długość cyklu zostały podyktowane specyfiką analizowanego problemu zdrowotnego. Ze względu na krótki cykl nie uwzględniono korekty połowy cyklu. Natomiast ze względu na horyzont czasowy roczny (52-tygodniowy) nie uwzględniono śmiertelności. Odnalezione badania nie wskazują na to, aby stosowanie uwzględnionych w analizie technologii medycznych bezpośrednio (oraz w różnym stopniu) wpływało na śmiertelność. Również ze względu na roczny horyzont czasowy w analizie nie uwzględniono dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych.

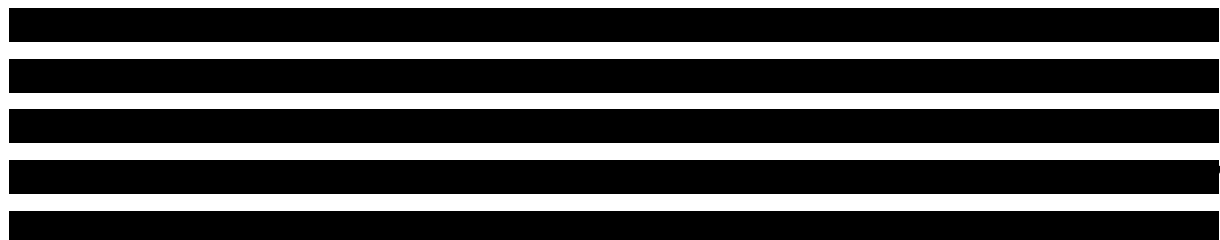
Możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami prezentuje rysunek poniżej.

**Rysunek 1.**  
**Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej**



Poniżej przedstawiono opis poszczególnych stanów uwzględnionych w modelu:

- ⊕ zaparcia – chorzy w tym stanie doświadczają bólu przewlekłego oraz stosują opioidy, które powodują u nich zaparcia;
- ⊕ brak zaparć – chorzy w tym stanie doświadczają bólu przewlekłego oraz stosują opioidy, nie doświadczają zaparć.



[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

### 9. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu. Każdą zmienną wprowadzaną do modelu analizowano pod kątem poprawności generowanych wyników. Sprawdzano również, czy wprowadzenie skrajnych wartości dla uwzględnianych w modelu zmiennych nie powodowało błędów. Dodatkowym elementem walidacji wewnętrznej modelu była również analiza wrażliwości.

W celu dokonania walidacji zewnętrznej podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, dotyczących omawianego problemu zdrowotnego. Do wyników tych analiz odniesiono się w dyskusji (rozdział 15).

## 10. Wyniki

W poniższych rozdziałach jak również w analizie wrażliwości wskazano wyniki uzyskane dla średniej ceny za 1 mg oksykodonu w leku Targin® (sposób wyznaczenia ceny za 1 mg opisano w rozdziale 7.1.2).

### 10.1. Analiza kosztów-konsekwencji

W przypadku analizy kosztów-konsekwencji brano pod uwagę punkt końcowy zdefiniowany jako lata życia skorygowane o jakość (QALY). Łączne wartości QALY dla analizowanych technologii medycznych oraz całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne, związane z leczeniem silnego bólu, który może być właściwie leczony jedynie terapią opioidową przedstawiono w tabelach poniżej.

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

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

## 10.2. Analiza kosztów-użyteczności

Wartości kosztów inkrementalnych oraz inkrementalnych wartości QALY dla poszczególnych opcji terapeutycznych, bez uwzględnienia RSS oraz z uwzględnieniem RSS, przedstawiono w poniższych tabelach. Wynikiem analizy kosztów-użyteczności jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*), stanowiący iloraz kosztów inkrementalnych i inkrementalnych wartości QALY. Wartość tego współczynnika dla chorych w silnym bólu nienowotworowym, który może być właściwie leczony jedynie terapią opioidową stosujących oksykodon w połączeniu z naloksonem względem chorych leczonych oksykodonom, przedstawiają tabele poniżej.

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted content]

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

[Redacted content]

## 11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych, a więc zakłada pesymistyczne oraz optymistyczne scenariusze.

W przypadku parametrów, dla których (na podstawie użytych w analizie źródeł danych) odnaleziono zakres zmienności lub wartości skrajne, posłużono się tymi wartościami w analizie wrażliwości.

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla następujących parametrów:

- ⊗ jakość życia w stanie z zaparciami i bez zaparcí;
- ⊗ odsetek chorych z zaparciami w kolejnych cyklach horyzontu czasowego dla ocenianej interwencji oraz komparatora;
- ⊗ dobowy dawka oksykodonu w połączeniu z naloksonem;
- ⊗ dobowy dawka oksykodonu;
- ⊗ przeciętny koszt środków przeczyszczających.



Zmienności wartości użyteczności w stanie z zaparciami i bez zaparć określono na podstawie wartości skrajnych z badania *Penning-van Beest 2010* [25]. W stanie bez zaparć, w wariancie minimalnym, przyjęto medianę wartości użyteczności chorych z zaawansowaną chorobą, natomiast w wariancie maksymalnym medianę wartości użyteczności chorych z niezaawansowaną chorobą.

Zakres zmienności parametru „odsetek chorych z zaparciami w kolejnych cyklach horyzontu czasowego dla ocenianej interwencji oraz komparatora” w bólu określono na podstawie danych o odsetku chorych z zaparciami w kolejnych tygodniach, uzyskanych od Zamawiającego [7]. Dane te zostały wyznaczone z jednostkowych danych z badań klinicznych, odnalezionych w *Analizie klinicznej: Simpson 2008* [31] i *Löwenstein 2009* [19]. W danych od Zamawiającego przedstawiono odsetki pacjentów z zaparciami w przypadku stosowania oksykodonu w połączeniu z naloksonem, jak również w przypadku stosowania komparatora (oksykodonu). W wariancie minimalnym przyjęto odsetki uzyskane z badania *Simpson 2008* [31], natomiast w wariancie maksymalnym odsetki uzyskane z badania *Löwenstein 2009* [19].

Zakres zmienności dobowej dawki opioidów określono na podstawie badań *Simpson 2008* [31] i *Löwenstein 2009* [19]. W wariancie minimalnym przyjęto wartości dawki określone w badaniu *Simpson 2008* [31] (różne dla ocenianej interwencji i komparatora), natomiast w wariancie maksymalnym przyjęto maksymalną dawkę opioidów określoną w badaniu *Löwenstein 2009* [19].

**Tabela 26.**

**Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych**



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

Nowe wartości parametrów oraz wpływ ich zmiany na wyniki analizy podstawowej przedstawiono w poniższej tabeli. Warto podkreślić, że wskazana tabela zawiera również wartości podstawowe najważniejszych parametrów, na podstawie których uzyskano wyniki w analizie podstawowej.

---

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla wyników analizy kosztów-  
użyteczności oraz kosztów-konsekwencji, [REDACTED]

[REDACTED]











Nazwa leku	Kod ATC	Cena		Wzrost		Ciężar ciała		Leczenie	
				Kilogramy		Kilogramy		Kilogramy	
				Min	Max	Min	Max	Min	Max
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]











---

Na podstawie analizy wrażliwości wnioskować można, że największy wpływ na wyniki analizy mają następujące parametry:

- ⊗ przeciętny koszt środków przeczyszczających (wariant maksymalny, tylko w perspektywie wspólnej);
- ⊗ dobowy dawka OKS + NAL;
- ⊗ dobowy dawka OKS;
- ⊗ jakość życia w stanie przewlekły ból: zaparcia;
- ⊗ odsetek chorych z zaparciami w tygodniu 12.

W przypadku pozostałych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości, wnioskować należy, że ich zmiana wpływa na zmianę wartości współczynnika ICUR o mniej niż 10%. Zbadane w ramach analizy wrażliwości wartości parametrów nie powodują zmiany wnioskowania, z wyjątkiem dobowej dawki OXS + NAL. Zmiana ta jest spowodowana znacznym podwyższeniem kosztów w ramieniu interwencji. W wariacie podstawowym dawki oksykodonu w obu ramionach analizy były zbliżone. Ponad dwukrotne podwyższenie dawki wyłącznie w jednym w ramieniu interwencji (wzrost z 51 mg do 120 mg) nie daje podstawy do zmiany ogólnego wnioskowania.

---

## 12. Analiza progowa

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań* [30] analiza ekonomiczna powinna zawierać oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy którym koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie *Ustawy o refundacji leków* [34]. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) przyjęto na podstawie komunikatu Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie obowiązującej od dnia 4 listopada 2015 r. wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość [16]. Wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **125 955 PLN**.

Biorąc pod uwagę, że wszystkie prezentacje leku Targin<sup>®</sup> (obecnie refundowane w leczeniu bólu nowotworowego oraz prezentacje będące przedmiotem wniosku) będą refundowane w ramach tej samej grupy limitowej, a prognozowany odsetek DDD oksykodonu jaki będzie refundowany w leczeniu bólu nienowotworowego jest znacznie niższy od odsetka DDD refundowanego w leczeniu bólu nowotworowego, można założyć, że wydanie pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Targin<sup>®</sup> w leczeniu bólu nienowotworowego nie wpłynie na zmianę podstawy limitu. W wyniku tego założenia wzrost ceny netto poszczególnych opakowań leku Targin<sup>®</sup> (wzrost związany z poszukiwaniem ceny progowej) nie spowoduje wzrostu kosztu w perspektywie płatnika publicznego (maksymalny koszt opakowania wyznaczony jest poprzez cenę opakowania, które stanowi podstawę limitu) . Wobec czego dla wariantu podstawowego analizy (oraz dla wariantów analizy wrażliwości, dla których wynik ICUR był poniżej progu opłacalności) wyznaczenie ceny progowej w perspektywie płatnika publicznego jest niemożliwe. Ceną progową dla technologii wnioskowanej jest wówczas każda cena powyżej limitu ustalonego dla grupy. Tym samym cena progowa nie istnieje.





---

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

---







Kraj	Targin®			Kraj	Targin®			
	Wzrost	Waga	Wiek		Wzrost	Waga	Wiek	Wiek
Albania	170	70	65	170	70	65	65	
Andora	170	70	65	170	70	65	65	
	170	70	65	170	70	65	65	
Austria	170	70	65	170	70	65	65	
	170	70	65	170	70	65	65	
Belgia	170	70	65	170	70	65	65	
	170	70	65	170	70	65	65	
Bułgaria	170	70	65	170	70	65	65	
	170	70	65	170	70	65	65	
Czechy	170	70	65	170	70	65	65	
	170	70	65	170	70	65	65	
Dania	170	70	65	170	70	65	65	
	170	70	65	170	70	65	65	
Egipt	170	70	65	170	70	65	65	
	170	70	65	170	70	65	65	
Finlandia	170	70	65	170	70	65	65	
	170	70	65	170	70	65	65	
Francja	170	70	65	170	70	65	65	
	170	70	65	170	70	65	65	
Grecja	170	70	65	170	70	65	65	
	170	70	65	170	70	65	65	
Hiszpania	170	70	65	170	70	65	65	
	170	70	65	170	70	65	65	
Holandia	170	70	65	170	70	65	65	
	170	70	65	170	70	65	65	
Irlandia	170	70	65	170	70	65	65	
	170	70	65	170	70	65	65	
Italia	170	70	65	170	70	65	65	
	170	70	65	170	70	65	65	
Japon	170	70	65	170	70	65	65	
	170	70	65	170	70	65	65	
Korea	170	70	65	170	70	65	65	
	170	70	65	170	70	65	65	
Litwa	170	70	65	170	70	65	65	
	170	70	65	170	70	65	65	
Łotwa	170	70	65	170	70	65	65	
	170	70	65	170	70	65	65	
Meksyk	170	70	65	170	70	65	65	
	170	70	65	170	70	65	65	
Niemcy	170	70	65	170	70	65	65	
	170	70	65	170	70	65	65	
Norwegia	170	70	65	170	70	65	65	
	170	70	65	170	70	65	65	
Polska	170	70	65	170	70	65	65	
	170	70	65	170	70	65	65	
Portugalia	170	70	65	170	70	65	65	
	170	70	65	170	70	65	65	
Rumunia	170	70	65	170	70	65	65	
	170	70	65	170	70	65	65	
Szwajcaria	170	70	65	170	70	65	65	
	170	70	65	170	70	65	65	
Szwecja	170	70	65	170	70	65	65	
	170	70	65	170	70	65	65	
Tajwan	170	70	65	170	70	65	65	
	170	70	65	170	70	65	65	
Turcja	170	70	65	170	70	65	65	
	170	70	65	170	70	65	65	
Węgry	170	70	65	170	70	65	65	
	170	70	65	170	70	65	65	
Włochy	170	70	65	170	70	65	65	
	170	70	65	170	70	65	65	
Zjednoczone Królestwo	170	70	65	170	70	65	65	
	170	70	65	170	70	65	65	





## 13. Uzasadnienie kwalifikacji do istniejącej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

Zgodnie z art. 15 *Ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* [34] do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania na podstawie wskazań lub przeznaczeń, w których jest refundowany oraz podobnej skuteczności.

Na podstawie *Obwieszczenia MZ w sprawie Wykazu leków refundowanych* [23] lek Targin<sup>®</sup> jest obecnie refundowany w ramach grupy limitowej 150.4, *Opioidowe leki przeciwbólne – oksykodon w połączeniach*.

Objęcie refundacją leku Targin<sup>®</sup> może nastąpić w drodze refundacji w ramach obecnej grupy limitowej 150.4, ze względu na spełnienie warunków z art. 15 ust. 2 pkt 1 *Ustawy o refundacji*, posiadanie tej samej nazwy międzynarodowej [34].

## 14. Ograniczenia i założenia

W analizie ekonomicznej zidentyfikowano kilka ograniczeń wpływających na niepewność oszacowanych wyników. Zostały one przedstawione poniżej.

W analizie ekonomicznej do określenia kosztów analizowanych technologii medycznych konieczne było wyznaczenie dawkowania oksykodonu w połączeniu z naloksonem oraz oksykodonu w bólu nienowotworowym. W związku z powyższym, w analizie ekonomicznej posłużono się schematem dawkowania określonym na podstawie badań klinicznych. Podkreślić należy, że dane z poszczególnych badań klinicznych różniły się nieznacznie między sobą. Przyjęte w analizie dane o dawkowaniu leków oraz ich źródło podano w rozdziale 7.

W analizie uwzględniono 52-tygodniowy horyzont czasowy. Długość tego horyzontu uwzględniono biorąc pod uwagę badania kliniczne trwające do 12 tygodni (faza zaślepienia), na podstawie których przeprowadzono modelowanie oraz odnaniezoną w wyniku przeglądu systematycznego analizę ekonomiczną *Dunlop 2012* [10], przeprowadzoną w horyzoncie



czasowym trwającym 301 dni. Zatem roczny horyzont czasowy wydaje się być racjonalnym założeniem, które nie wiąże się z bezpodstawnym wieloletnim ekstrapolowaniem danych dla oksykodonu skojarzonego z naloksonem. W leczeniu bólu (nawet bólu przewlekłego) efekt zdrowotny występuje po podaniu leku. Jednak efekt ten nie utrzymuje się w czasie, ale zanika. W celu ponownego wywołania efektu (uśmierzenie bólu) należy ponownie przyjąć dawkę leku (bądź leków). W związku z tym wyniki skuteczności terapii przeciwbólowej można pokazać w krótkim horyzoncie czasowym. Ponadto, jako potwierdzenie wskazać można publikację *Löwenstein 2009* [19], w której wykazano, że 12-tygodniowy okres obserwacji tego badania jest zgodny z zaleceniami Komitetu do spraw Produktów Leczniczych działającego w ramach Europejskiej Agencji Leków, dotyczącymi postępowania w leczeniu bólu (nocyceptywnego).

Założono konserwatywnie (ponieważ odsetek w obu grupach maleje w kolejnych tygodniach), że po 12 tygodniu, odsetek chorych z zaparciami utrzymuje się na poziomie zaobserwowanym w 12 tygodniu.

Średni koszt 1 mg oksykodonu oraz 1 mg leku Targin® wyznaczono przy uwzględnieniu udziału poszczególnych opakowań leków zawierających oksykodon (określonego na podstawie danych refundacyjnych NFZ za okres od stycznia 2015 do listopada 2015 [22]), który może zmieniać się w kolejnych latach.

Oprócz kosztów opioidów, uwzględniono w analizie koszt stosowania środków przeczyszczających w przypadku wystąpienia zaparc. Ze względu na różne możliwe współistniejące przyczyny zaparc, wielokierunkowość leczenia, różnorodność stosowanych substancji przeciwwzparciowych oraz dawkowania trudno określić koszt stosowania środków przeczyszczających. Ze względu na fakt, że w połowie badań klinicznych chorzy jako PPZ stosowali bisakodyl, a w pozostałych badaniach klinicznych PPZ było nieokreślone przyjęto wycenę PPZ w oparciu o koszt stosowania bisakodylu.

Leki stosowane jako PPZ mają wskazanie do stosowania doraźnego, co stanowi trudność dla podstawowej profilaktyki przeciwwzparciowej w przypadku bólu przewlekłego, trwającego z definicji >3 miesiące. Dlatego też w analizie przyjęto średni czas stosowania PPZ w tygodniu na poziomie 3 dni.

Do modelowania przyjęto wartość jakości życia chorych wyznaczoną dla populacji cierpiącej z powodu silnego bólu. Nie odnaleziono publikacji, w których jakość życia byłaby raportowana w populacji leczonej opioidami z powodu bólu wyłącznie nienowotworowego.

W analizie uwzględniono ponadto, że technologia wnioskowana finansowana będzie w ramach istniejącej grupy limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 13. Podstawę limitu w tej grupie limitowej stanowić będzie opakowanie Targin® w dawce 10+5 mg zawierające 30 tabletek, w związku z tym, że stanowi on obecnie podstawę limitu w tej grupie limitowej. Podejście takie jest zgodne z zapisami Ustawy o refundacji [34].

## 15. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT [1]) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 17.2. W przeglądzie odnaleziono dwie analizy ekonomiczne oceniających opłacalność stosowania oksykodonu w połączeniu z naloksonem względem oksykodonu. Poniższa tabela prezentuje metodykę i wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu.

**Tabela 35.**

**Zestawienie metodyki i wyników analizy ekonomicznej dotyczącej kosztów-efektywności OKS+NAL i OKS**

Analiza	Technologia uwzględniania	Horyzont czasowy	Koszt inkrementalny	QALY	Wynik analizy (ICER)
<i>Dunlop 2012</i>	OKS+NAL vs OKS	301 dni	£159,68 (927,47 PLN*)	0,0273	£5 841,56 per QALY (33 929,53 PLN/QALY*)
<i>Burness 2014 (na podstawie abstraktu Gerlier 2009)</i>	OKS+NAL vs OKS	12 miesięcy	b.d.	b.d.	Dla Holandii: €12 786 per QALY (54 896, 61 PLN/QALY**)
		12 miesięcy			Dla Belgii : €25 421 (109 145,06 PLN/QALY**)

\* kurs funta wynoszący 5,8083 z dnia 2016-01-04 [32]

\*\* kurs euro wynoszący 4,2935 z dnia 2016-01-04 [32]






Publikacja *Dunlop 2012* [10] to analiza ekonomiczna porównująca koszty efektywności oksykodonu w połączeniu z naloksonem (OKS+NAL) z oksykodonem (OKS) u pacjentów z niezłośliwym bólem, od umiarkowanego do ciężkiego i występowaniem zaparć wywołanych stosowaniem opioidów. Warto zaznaczyć, iż w odnalezionej publikacji zastosowano podobną metodykę jak w niniejszej analizie. Analiza ekonomiczna *Dunlop 2012* została przeprowadzona w horyzoncie czasowym trwającym 301 dni. Do oceny kosztów-żyteczności interwencji ocenianej i komparatora zbudowano model Markowa, w którym

rozważono, podobnie jak w niniejszej analizie, stany *bez zaparc* i *zaparcia*. Procentowy udział chorych z zaparciami określono na podstawie badania *Simpson 2008* [31] oraz podobnie jak w niniejszej analizie założono, że po 12 tygodniu, odsetek chorych z zaparciami utrzymuje się na poziomie zaobserwowanym w 12 tygodniu. W odnalezionej analizie ekonomicznej, w analizie wrażliwości, testowano wartości użyteczności dla poszczególnych stanów pochodzące z badań zarówno w bólu nowotworowym, jak i w bólu nienowotworowym. Analiza została wykonana w Wielkiej Brytanii.

Publikacja *Burness 2014* [4] jest przeglądem analiz ekonomicznych. Pierwszą z zaprezentowanych w niej analiz jest analiza pochodząca z publikacji *Dunlop 2012*, która została już powyżej opisana. Drugą z zaprezentowanych analiz ekonomicznych jest analiza opracowana na podstawie abstraktu *Gerlier 2009* [13]. Opisuje ona wyniki 12-tygodniowego badania przeprowadzonego wśród chorych z umiarkowaną i ciężką postacią bólu nienowotworowego. Analiza została wykonana w Belgii i Holandii. Odsetek pacjentów z zaparciami wywołanymi opiodami (OIC) pochodzi z badania OXN3001.

Wyniki analizy ekonomicznej przedstawione w tabeli powyżej (Tabela 35) zawierają się w przedziale wartości wyników wykonanych w innych krajach analiz ekonomicznych. Inkrementalne QALY w analizie ekonomicznej *Dunlop 2012* wyniosło 0,03, natomiast w niniejszej analizie oszacowano jego wartość na 0,05. Wartości te są zbliżone co potwierdza jakość wykonanej analizy.

## 16. Podsumowanie i wnioski końcowe

Celem analizy było dokonanie oceny opłacalności stosowania w Polsce produktu leczniczego Targin® (oksykodon + nalokson) w leczeniu dorosłych z silnym bólem, który może być właściwie leczony jedynie terapią opiodową. Do oceny efektywności kosztowej oksykodonu w połączeniu z naloksonem względem oksykodonu wraz ze standardowym postępowaniem przeciwaparciowym zastosowano technikę analityczną kosztów-użyteczności, w której jako miarę efektu zdrowotnego przyjęto lata życia skorygowane o jakość (QALY).   
  
  
  


[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W przypadku wydania pozytywnej decyzji odnośnie do refundacji leku Targin® chorzy zyskają produkt, wpływający na poprawę ich jakości życia i polepszenie komfortu leczenia.

Targin® jest lekiem innowacyjnym, który działa nie tylko przeciwbólowo, ale także łagodzi zaparcia wywołane opioidami. Należy podkreślić, że nalokson w ocenianym produkcie stosowany jest doustnie, dzięki czemu nie hamuje działania przeciwbólowego oksykodonu, w przeciwieństwie do naloksonu podawanego dożylnie. W przypadku zastosowania dożylnego lek osiąga odpowiednio wysokie stężenia we krwi i tkankach oraz dobrze przenika przez barierę krew–mózg (działa zarówno obwodowo, jak i ośrodkowo), przez co dochodzi do zniesienia wszystkich objawów wywołanych zastosowaniem opioidu, w tym działania przeciwbólowego [12].

## 17. Załączniki

### 17.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych w silnym bólu

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w modelu, oprócz przedstawienia wyników zdrowotnych z badań klinicznych, konieczne było również wykonanie przeglądu systematycznego, mającego na celu odnalezienie badań służących do oceny jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu.

#### 17.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych

Do analizy ekonomicznej włączano badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

### Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** dorośli chorzy z silnym bólem (u których występują zaparcia), który może być właściwie leczony jedynie terapią opioidową;
- ⊕ **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

### Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia,
- ⊕ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków tzw. *case-series*, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

## 17.1.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych w bazie Medline (poprzez wyszukiwarkę PubMed) zastosowano strategię wyszukiwania, zaprezentowaną w tabeli poniżej. Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

**Tabela 36.**

**Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych**

■		
■		
■		
■		
■		

Data ostatniego wyszukiwania: 4.01.2016

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej* [17].

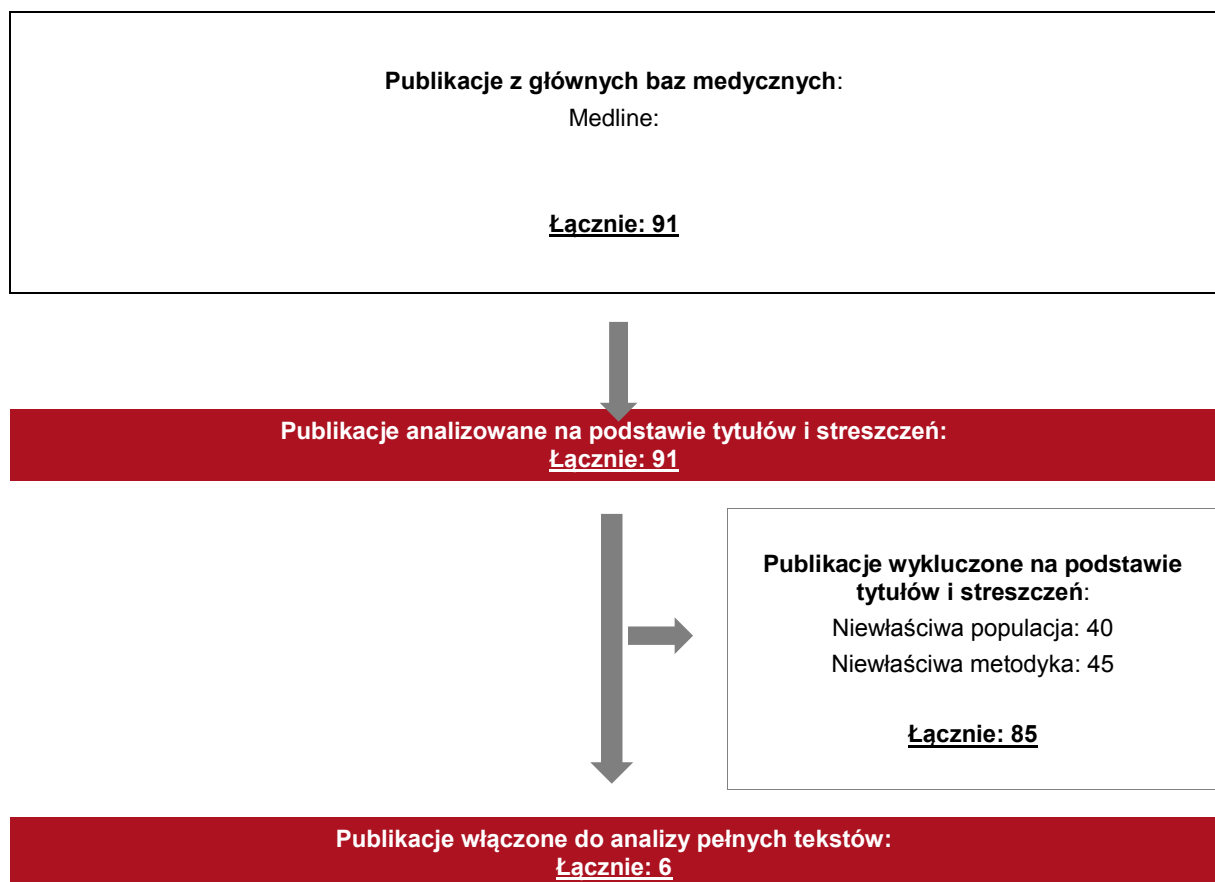
### 17.1.3. Selekcja badań

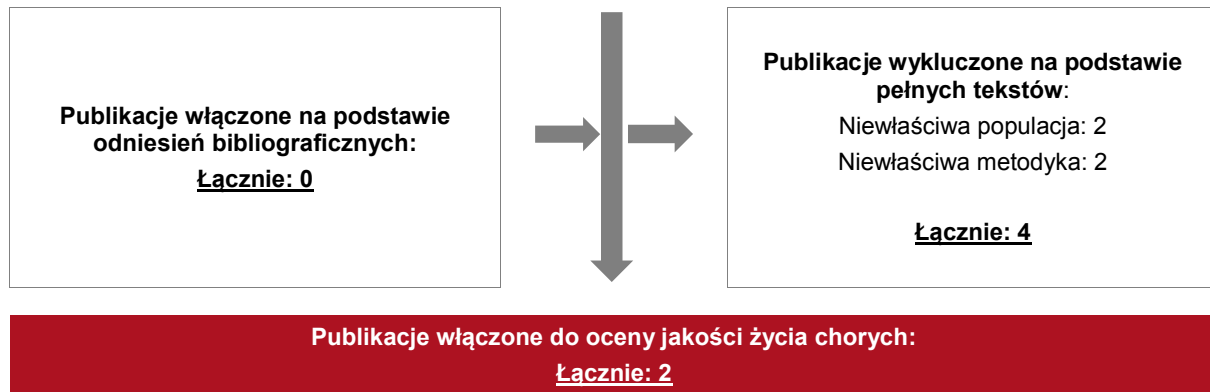
Odnalezione publikacje w bazie informacji medycznej Medline zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (MP, AZ). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (DŁ) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia.

Proces selekcji badań do oceny jakości życia zobrazowano na diagramie, przedstawionym poniżej.

#### Rysunek 2.

**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych**





#### 17.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 91 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w bazie Medline. Po usunięciu duplikatów i przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 6 publikacji. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 2 publikacje do oceny jakości życia chorych.

#### 17.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 2 publikacje do oceny jakości życia chorych: *Dunlop 2012* [10] oraz *Penning-van Beest 2010* [25].

Publikacja *Dunlop 2012* [10] to analiza ekonomiczna porównująca oksykodon w połączeniu z naloksonem (OKS+NAL) z oksykodonom (OKS) u chorych z bólem od umiarkowanego do ciężkiego i występującymi zaparciami wywołanymi przez stosowanie opioidów. W publikacji przedstawiona została również średnia wartość użyteczności z innych badań [37,25,15]. Badania dotyczyły zarówno bólu nowotworowego jak i bólu nienowotworowego. Wyznaczono wartość użyteczności stanu zdrowia na poziomie 0,820 w stanie „bez zaparc” oraz 0,585 w stanie „z zaparciami”.

Badanie *Penning-van Beest 2010* [25] miało na celu porównanie użyteczności osób stosujących opioidy, u których występują i nie występują zaparcia. Badaną populację podzielono na chorych z zaawansowaną chorobą (ciężką chorobą przewlekłą, mającą wpływ

na czas przeżycia całkowitego chorych) i z niezaawansowaną chorobą (powodującą u chorych pewne dysfunkcje, lecz nie zagrażającą bezpośrednio życiu). Spadek użyteczności związany z występowaniem zaparć w grupie chorych na niezaawansowaną chorobę wynosił 0,34, a w grupie chorych na zaawansowaną chorobę 0,20. Użyteczności wyznaczono przy pomocy kwestionariusz EQ-5D (ang. *European Quality of Life-5 Dimensions*).

Metody i wyniki pomiaru jakości życia, stany zdrowia chorych oraz liczbę chorych włączonych do badania *Penning-van Beest 2010* [25] podsumowano w poniższej tabeli.

**Tabela 37.**  
**Ocena jakości życia określona na podstawie odnalezionych publikacji**

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Stan choroby	Brak zaparć	Zaparcia	Spadek użyteczności	Liczba chorych w badaniu
<i>Penning-van Beest 2010</i>	EQ-5D	pacjenci z niezaawansowaną chorobą	0,65 <sup>me</sup>	0,31 <sup>me</sup>	0,34	588
		pacjenci z zaawansowaną chorobą	0,61 <sup>me</sup>	0,41 <sup>me</sup>	0,20	
<i>Dunlop 2012</i>	EQ-5D oraz Standard gamble	Ból nowotworowy i nienowotworowy	0,82*	0,59*	0,24	n/d

<sup>me</sup> mediana

\*średnia wartość użyteczności z badań [37,25,15] (badania dotyczyły zarówno bólu nowotworowego jak i bólu nienowotworowego)

## 17.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w analizie podjęto próbę odszukania innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą, w których dokonano oceny opłacalności ocenianej technologii medycznej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, który opisano w poniższych rozdziałach.



## 17.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

Do analizy ekonomicznej zostały włączane badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

### Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** dorośli chorzy z silnym bólem (u których występują zaparcia), który może być właściwie leczony jedynie terapią opioidową;
- ⊕ **interwencja:** oksykodon w połączeniu z naloksonem;
- ⊕ **komparatory:** oksykodon;
- ⊕ **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

### Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;
- ⊕ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊕ **komparatory:** inne niż wyżej wymienione;
- ⊕ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

## 17.2.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych zastosowano strategię wyszukiwania, przedstawioną poniżej w tabeli. Strategia zawierają terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 38.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

#	Zapytanie	Liczba trafień
1	[REDACTED]	[REDACTED]

■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■

Data ostatniego wyszukiwania: 4.01 2016

Dodatkowo, w analizie przeszukano bazę *Cost-Effectiveness Registry* (CEAR). Do odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowano słowa kluczowe związane z problemem zdrowotnym oraz stosowaną interwencją. Słowa kluczowe do przeszukania zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 39.**

**Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych**

Nr	Zapytanie	Liczba trafień CEAR
1	Targin	1
2	Naloxone	5
3	severe noncancer pain	0

Data ostatniego wyszukiwania: 19.01.2016

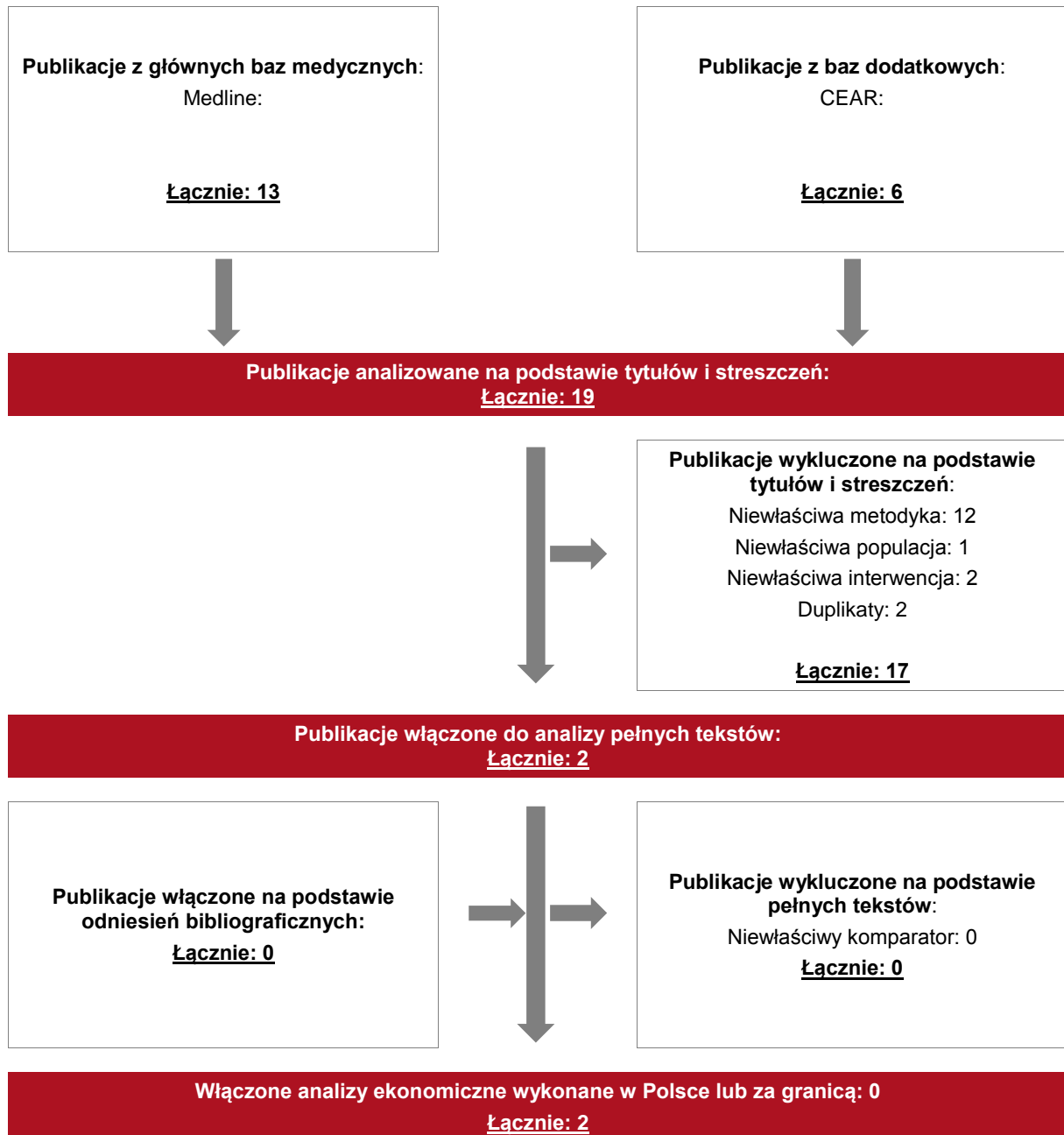
### 17.2.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (MP, AZ). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (DŁ) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 17.2.1.

Proces selekcji innych analiz ekonomicznych zobrazowano na diagramie, przedstawionym poniżej.

**Rysunek 3.**

**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą**



#### **17.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy**

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 13 publikacji w bazie Medline w formie tytułów i abstraktów. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono dwie publikacje, prezentujące wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym: *Burness 2014* [4] oraz *Dunlop 2012* [10].

#### **17.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych**

Ostatecznie, w pracy odnaleziono dwie analizy ekonomiczne, w których pokazane były wyniki opłacalności stosowania oksykodonu w połączeniu z naloksonem w porównaniu z oksykodonom wraz ze standardowym postępowaniem przeciwzaparciowym w leczeniu dorosłych chorych z silnym bólem, który może być właściwie leczony jedynie terapią opioidową.

Zgodnie z Wytycznymi AOTM, wyniki wskazanych powyżej analiz ekonomicznych przedstawiono w dyskusji (rozdziale 15).

### **17.3. Analiza wrażliwości – uwzględnienie dodatkowego stanu w modelu podstawowym w bólu nienowotworowym**


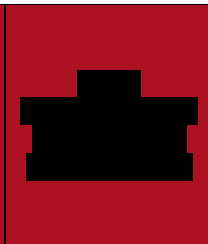
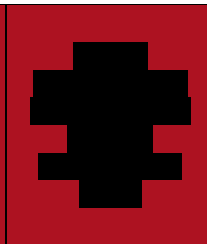
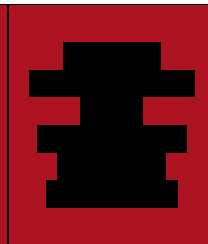
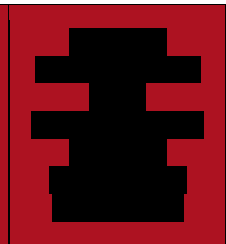






Na podstawie publikacji *Kurz 2003* [18] wnioskować można, że zaburzenia jelit spowodowane opioidami mogą być tak poważne, że pacjenci przerywają terapię przeciwbólową. Badania wpływu negatywnych skutków związanych z leczeniem opioidami przewlekłego, niezłośliwego bólu pokazały, że ciężkie zaburzenia jelit wywołane opioidami zmniejszają skuteczną ulgę w bólu o więcej niż 30% [18]. W związku z tym w analizie wrażliwości dokonano oszacowania wpływu tej wartości na wyniki analizy. W tym celu w bólu nienowotworowym uwzględniono trzy stany: „ból przewlekły, bez zaparc, stosowanie opioidów”; „ból przewlekły, zaparcia, stosowanie opioidów” oraz „ból przewlekły (zaparcia były tak silne, że zaprzestano stosować opioidy, chorzy odczuwają w tym stanie ból, niestosują opioidów, przez co nie mają również zaparc)”. Uwzględniono, że 30% osób

---


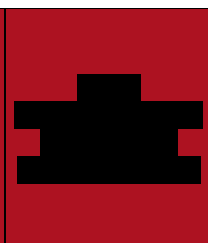
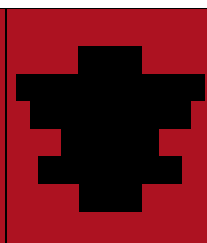
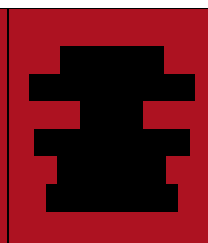
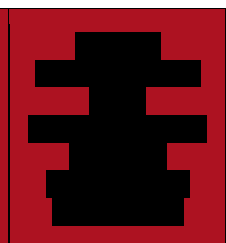






w dotychczasowym stanie „ból przewlekły, zaparcia” zaprzestanie stosować opioidy ze względu na zaparcia i znajdzie się w stanie „ból przewlekły”. Jakość życia w tym stanie (0,226) określono na podstawie wartości użyteczności w chronicznym bólu niekontrolowanym (ból pleców) na podstawie publikacji *Greiner 2006* [14]. Oszacowanie wyników analizy ekonomicznej przedstawiono poniżej. Wyniki opłacalności OKS+NAL są bardziej korzystnie niż wyniki analizy podstawowej, jednak za względu na niską wiarygodność danych należy je traktować z ostrożnością.

---

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 17.4. Wyniki analizy dla poszczególnych prezentacji technologii wnioskowanej

W przypadku analizy dla jednej prezentacji założono, iż podstawa limitu będzie zgodna z aktualną podstawą limitu w grupie limitowej: 150.4, Opioidowe leki przeciwbólowe – oksykodon w połączeniach (podstawę limitu stanowi obecnie opakowanie Targin® 10mg+5mg, 30 tabl. refundowane w bólu nowotworowym).

### 17.4.1. Analiza kosztów-konsekwencji

Wyniki analizy kosztów-konsekwencji przedstawiają poniższe tabele.

W przypadku analizy kosztów-konsekwencji brano pod uwagę punkt końcowy zdefiniowany jako lata życia skorygowane o jakość (QALY). Łączne wartości QALY dla analizowanych technologii medycznych oraz całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne, związane z leczeniem silnego bólu (zarówno nowotworowego jak i nienowotworowego), który może być właściwie leczony jedynie terapią opioidową przedstawiono w tabelach poniżej.

Sposób wyznaczenia wartości tych kosztów przedstawiono w rozdziałach 5.3. i 8.



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

[REDACTED]


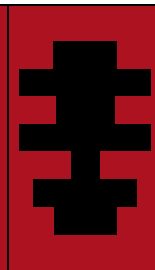
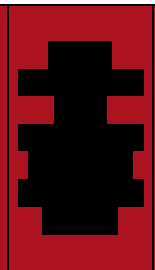

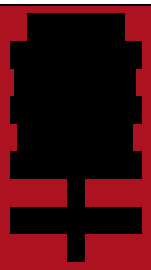






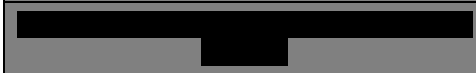





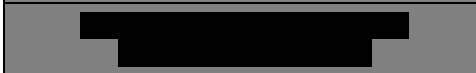





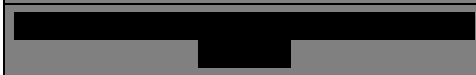





	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### 17.4.2. Analiza kosztów-użyteczności


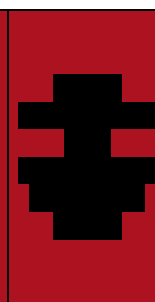


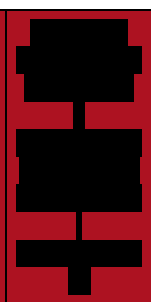






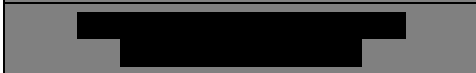















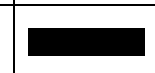
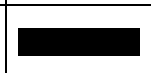
Wartości kosztów inkrementalnych oraz inkrementalnych wartości QALY dla poszczególnych opcji terapeutycznych, bez uwzględnienia RSS oraz z uwzględnieniem RSS, przedstawiono w poniższych tabelach. Wynikiem analizy kosztów-użyteczności jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*), stanowiący iloraz kosztów inkrementalnych i inkrementalnych wartości QALY. Wartość tego współczynnika dla chorych w silnym bólu nienowotworowym, który może być właściwie leczony jedynie terapią opioidową stosujących oksykodon w połączeniu z naloksonem względem chorych leczonych oksykodonom, przedstawiają tabele poniżej.








[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 18. Spis tabel

Tabela 1. Dawkowanie opioidów w bólu głównie nienowotworowym .....	21
Tabela 2. Ceny poszczególnych opakowań leku Targin <sup>®</sup> obecnie refundowanych w leczeniu bólu nowotworowego .....	21
Tabela 3. Ceny poszczególnych opakowań leku Targin <sup>®</sup> stanowiące przedmiot niniejszego wniosku refundacyjnego.....	22
Tabela 4. Średnie ważone udziałami ceny jednego miligrama oksykodonu w leku Targin <sup>®</sup> uwzględnione w analizie podstawowej.....	22
 .....	23
Tabela 6. Prezentacje i ceny leków zawierających OKS uwzględnione w analizie, w ramieniu komparatora.....	23
Tabela 7. Koszt ważony za miligram OKS w analizowanym wskazaniu.....	24
Tabela 8 Wycena preparatów zawierających makrogole .....	27
Tabela 9 Wycena preparatów zawierających bisakodyl .....	28
Tabela 10 Wycena preparatów zawierających pikosiarczan sodu (w połączeniu).....	28
Tabela 11 Wycena preparatów zawierających senes .....	29
Tabela 12 Wycena preparatów zawierających laktulozę.....	29
Tabela 13 Koszt środków przeczyszczających (PLN).....	30
Tabela 14 Wycena leczenia zaparc bromkiem metylonatreksonu (Rlistor <sup>®</sup> ).....	31
 .....	31
 .....	
 .....	
 .....	31

---

[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	.....31

[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	.....32

[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	.....32

Tabela 19. Parametry wykorzystane w modelu Markowa .....	32
--	----

Tabela 20 Odsetki chorych, u których występowały zaparcia w poszczególnych tygodniach w bólu nienowotworowym .....	36
--	----

Tabela 21 Odsetki chorych z zaparciami w poszczególnych tygodniach wykorzystane w modelu w bólu nienowotworowym .....	36
---	----

[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	.....38

[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	.....38

[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	.....39

---

[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	39

Tabela 26. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych .....41

[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	45

[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	47

[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	50

[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	52

[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	58

[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	60

[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	62

		
		
		.....62

Tabela 35. Zestawienie metodyki i wyników analizy ekonomicznej dotyczącej kosztów-efektywności OKS+NAL i OKS .....66


Tabela 36. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych .....69

Tabela 37. Ocena jakości życia określona na podstawie odnalezionych publikacji .....72

Tabela 38. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych .....73

Tabela 39. Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych .....74

	
	
	
	.....78

	
	
	
	.....78

	
	
	
	.....79

---


	
 .....	80
	
	
	
 .....	81
	
	
	
 .....	81


## 19. Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej .....	35
Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych .....	70
Rysunek 3. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą .....	75

---

## 20. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wytyczne Oceny Technologii Medycznych stanowiące załącznik do Zarządzenia Nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej*
2. Analiza Weryfikacyjna AOTMiT: *Wniosek o objęcie refundacją leku Targin (chlorowodrek oksykodonu + chlorowodrek naloksonu) we wskazaniu ból nowotworowy. NR: AOTM-OT-4350-27/2013*
3.  *Targin® (oksykodon + nalokson) w leczeniu dorosłych chorych z silnym bólem oraz w zapobieganiu zaparciom wywołanym przez opioidy – analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Warszawa 2016*
4. Burness C.B., Keating G.M., *Oxycodone/Naloxone prolonged-release: a review of its use in the management of chronic pain while counteracting opioid-induced constipation, Drugs 2014, 74(3):401-2*
5. Charakterystyka Produktu Leczniczego Relistor®
6. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products for treatment of nociceptive pain (CPMP/EWP/612/00). London: EMEA, 2002
7. Dane dostarczone przez Zamawiającego
8. Dane refundacyjne NFZ <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6825.html>
9. Dobrogowski J., Wordliczek J., Przeklasa-Muszyńska A., *Zastosowanie silnie działających opioidów w leczeniu bólu nienowotworowego, Medycyna Paliatywna w Praktyce 2007, 1, 2, 43-48*
10. Dunlop W., Uhl R., Khan I., Taylor A., Barton G., *Quality of life benefits and cost impact of prolonged release oxycodone/naloxone versus prolonged release oxycodone in patients with moderate-to-severe non-malignant pain and opioid-induced constipation: a UK cost-utility analysis, J Med Econ. 2012;15(3):564-75. doi: 10.3111/13696998.2012.665279. Epub 2012 Feb 23*

- 
11. Dzierżanowski T. *Zaparcia u chorych leczonych opioidami*. Onkologia w Praktyce Klinicznej. 2009; 5(2):47-54
  12. Dzierżanowski T., Ciałkowska-Rysz A., *Czy możliwe jest leczenie opioidem bez wywoływania zaburzeń przewodu pokarmowego? Zastosowanie preparatu złożonego oksykodonu w połączeniu z naloksonem w świetle dowodów klinicznych*, Medycyna Paliatywna 2011; 3: 121–128
  13. Gerlier L., Lamotte M., Van Megen Y., *Treatment of moderate to severe pain with oxycodone/naloxone to reduce opioid-induced constipation: a cost-utility analysis in Belgium and the Netherlands* (abstract PG115) Value Health 2009, 12(7):A348
  14. Greiner W., Lehmann K., Earnshaw S., Bug C., Sabatowski R., *Economic evaluation of Durogesic in moderate to severe, nonmalignant chronic pain in Germany*, Department of Health Economics and Health Management, University of Bielefeld, Germany, 2006 Dec;7(4):290-6
  15. Guest J, Clegg J, Helter M. *Cost-effectiveness of macrogol 4000 compared to lactulose in the treatment of chronic functional constipation in the UK*. Curr Med Res Opin 2008;24:1841-52.
  16. Komunikat Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie obowiązującej od dnia 4 listopada 2015 r. wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. <http://www.aotm.gov.pl/www/index.php?id=1064> (data dostępu: 5.01.2016 r.)
  17.   
*Targin® (oksykodon + nalokson) w leczeniu dorosłych chorych z silnym bólem oraz w zapobieganiu zaparciom wywołanym przez opioidy – analiza kliniczna*, Warszawa 2016.
  18. Kurz A., Sessler D.I., *Opioid-induced bowel dysfunction: pathophysiology and potential new therapies*. Drugs. 2003;63:649–71
  19. Löwenstein O., Leyendecker P., Hopp M. i in., *Combined prolonged-release oxycodone and naloxone improves bowel function in patients receiving opioids for moderate-to-severe non-malignant chronic pain: a randomised controlled trial*, Expert opinion on pharmacotherapy 2009, 10 (4): 531-543
-



- 
20. Meissner W., Leyendecker P., Mueller-Lissner S. i in., *A randomised controlled trial with prolonged-release oral oxycodone and naloxone to prevent and reverse opioid-induced constipation*, European Journal of Pain. 13 (1) (pp 56-64), 2009. Date of Publication: January 2009
  21. Nadstawek J., Leyendecker P., Hopp M. i in., *Patient assessment of a novel therapeutic approach for the treatment of severe, chronic pain*, International Journal of Clinical Practice 2008, 62 (8): 1159-1167
  22. Narodowy Fundusz Zdrowia <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/> (data dostępu: 13.01.2016 r.)
  23. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2016 r., <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia> (data dostępu: 15.03.2016 r.)
  24. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2015 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2011–2013
  25. Penning-van Beest FJA, van den Hank P, Klok RM, et al. *Quality of life in relation to constipation among opioid users*. J Med Econ 2010;13:129-35
  26. Poelaert J., Koopmans-Klein G., Diah A., Louis F., Gorissen M., Loge D., Van Opendbosch J., Van Megen Y. *Treatment With Prolonged-Release Oxycodone/Naloxone Improves Pain Relief and Opioid-Induced Constipation Compared With Prolonged-Release Oxycodone in Patients With Chronic Severe Pain and Laxative-Refractory Constipation*, Clinical Therapeutics 2015, 37 (4)
  27. Portal Medycyna Praktyczna. <http://www.mp.pl> (data dostępu: 13.01.2016 r.)
  28. Portal *olekach.pl*. <http://www.olekach.pl> (data dostępu: 13.01.2016 r.)
  29. PRISMA Statement, <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu: 4.01.2016)
-

- 
30. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=767&ma=019625> (data dostępu: 5.01.2016 r.)
  31. Simpson K., Leyendecker P., Hopp M. i in., *Fixed-ratio combination oxycodone/naloxone compared with oxycodone alone for the relief of opioid-induced constipation in moderate-to-severe noncancer pain*, Current medical research and opinion 2008, 24 (12): 3503-3512.
  32. Tabela kursów 001/A/NBP/2016 z dnia 2016-01-04, <http://www.nbp.pl/Kursy/KursyA.html>
  33. Ueberall M. A., Gerhard H. H. Mueller-Schwefe G. H. H. *Safety and efficacy of oxycodone/naloxone vs.oxycodone vs. morphine for the treatment of chronic low back pain: results of a 12 week prospective, randomized, open-label blinded endpoint streamlined study with prolonged release preparations*. Current Medical Research & Opinion 2015, 1–17
  34. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 Nr 122, poz. 696 z poz. zm.)
  35. Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
  36. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
  37. Van der Linden MW, van den Haak P, Penning-van Beest FJA, et al. *Patient reported quality of life in cancer patients on opioid therapy is influenced by constipation*. Value Health 2008;11:A485
  38. Vondrackova D., Leyendecker P., Meissner W. i in., *Analgesic Efficacy and Safety of Oxycodone in Combination With Naloxone as Prolonged Release Tablets in Patients With Moderate to Severe Chronic Pain*, Journal of Pain 2008, 9 (12): 1144-1154
-