



**Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie
urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego
Selincro (nalmefen)
we wskazaniu:
redukcja spożycia alkoholu u dorosłych
uzależnionych pacjentów, u których występuje
wysokie ryzyko picia, bez fizycznych objawów z
odstawienia, niewymagających natychmiastowej
detoksykacji.**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-DS-4350-2/2014

Data ukończenia: 13 czerwca 2014 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: Lundbeck Poland Sp. z o.o., ul. Krzywickiego 34, 02-078 Warszawa, Polska

Warszawa, Polska

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Lundbeck Poland Sp. z o.o., ul. Krzywickiego 34, 02-078 Warszawa, Polska o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Lundbeck Poland Sp. z o.o., ul. Krzywickiego 34, 02-078 Warszawa, Polska

Dane określone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust 1 oraz art. 23 ust 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz.U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna

Wykaz skrótów

AE - Działanie niepożądane (ang. <i>Adverse Event</i>)
Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych
AKL – analiza kliniczna wnioskodawcy
ALAT - Aminotransferaza alaninowa
AOTM - Agencja Oceny Technologii Medycznych
AST - Aminotransferaza asparaginianowa
AUDIT - Test Rozpoznawania Zaburzeń Związanych z Alkoholem (ang. <i>Alcohol Use Disorders Identification Test</i>)
AWA – analiza weryfikacyjna AOTM
BAP - British Association for Psychopharmacology
BIA - analiza wpływu na budżet
CAD - Łączny czas trwania abstynencji (ang. <i>Cumulative Abstinence Duration</i>)
CADTH - <i>Canadian Agency for Drugs Technologies in Health</i>
CDT - Transferyna ubogowęglowodanowa (ang. <i>Carbohydrate-Deficient Transferrin</i>)
CGI-I - Skala służąca do oceny poprawy stanu pacjenta w trakcie leczenia (ang. <i>Clinical Global Impression – Global Improvement</i>)
CGI-S - Skala służąca do oceny nasilenia choroby (objawów chorobowych) (ang. <i>Clinical Global Impression – Severity of Illness</i>)
ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI - Przedział ufności (ang. <i>Confidence Interval</i>)
CIWA-Ar - Skala służąca do oceny nasilenia objawów odstawienia alkoholu (ang. <i>Clinical Institute Withdrawal Assessment of Alcohol Scale</i>)
DMS-IV - Klasyfikacja zaburzeń psychicznych, w tym uzależnienia od alkoholu (ang. <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV</i>)
DRL - Ryzyko szkód związanych ze spożywaniem alkoholu (ang. <i>Drinking Risk Level</i>)
EMA - European Medicines Agency
FAST - Kwestionariusz do oceny uzależnienia od alkoholu (ang. <i>Fast Alcohol Screening Test</i>)
FDA - Food and Drug Administration
GGT - γ -glutamylotranspeptydaza
GUS - Główny Urząd Statystyczny
HDD - Dni z dużym spożyciem alkoholu (ang. <i>Heavy Drinking Days</i>)
HR - hazard względny
ICD-10 - Międzynarodowa klasyfikacja chorób i problemów zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICUR - inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów
IP - Interwencja psychospołeczna
IPiN - Instytut Psychiatrii i Neurologii
IS – istotny statystycznie
ITT - Analiza zgodna z intencją leczenia (ang. <i>Intention To Treat</i>)
j. - jednostka
j.m. - jednostka międzynarodowa
JGP - system rozliczeń poprzez Jednorodne Grupy Pacjentów
KK – Konsultant Krajowy
kod ATC – klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

KW – Konsultant Wojewódzki

Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

MAST - Kwestionariusz oceny problemu alkoholowego (ang. *Michigan Alcohol Screening Test*)

MD - Średnia różnica (ang. *mean difference*)

MHRA - Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency)

MINI - Kwestionariusz umożliwiający stwierdzenie uzależnienia od alkoholu u pacjenta (ang. Mini-International Neuropsychiatric Interview)

mITT - Analiza zgodna ze zmodyfikowaną intencją leczenia (ang. Modified Intention To Treat)

MMRM - Analiza kowariancji powtarzanych pomiarów w modelu mieszanym (ang. Mixed Model Repeated Measures)

MZ - Minister Zdrowia

NFZ - Narodowy Fundusz Zdrowia

NHS - *National Health Service*

NIAAA - *The National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism*

NICE – *National Institute for Health and Clinical Excellence*

NLM - Nalmefen

NNH - Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast porównywalnej spowoduje pojawienie się jednego dodatkowego zdarzenia niepożądanego – efektu szkodliwego

NNT - Liczba pacjentów, których należy poddać danej interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednego z nich w określonym czasie (ang. *Number Needed to Treat*)

NTX - Naltrekson

OB - Okres obserwacji

OR - Iloraz szans (ang. *Odds Ratio*)

OUN - Ośrodkowy układ nerwowy

p.r.n. - W razie potrzeby (pro re nata)

PARPA - Państwowa Agencja Rozwiązywania Problemów Alkoholowych

PBAC - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee

PKB - Produkt Krajowy Brutto

PLC - Placebo

PTAC – *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee*

QALY - lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)

RCT - Randomizowane badanie kliniczne (ang. *Randomised Controlled Trial*)

RD - Różnica ryzyka (ang. risk difference)

RK – Rada Konsultacyjna

Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej – rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji

Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – 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 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

RP – Rada Przejrzystości

RR - Ryzyko względne (ang. relative risk)

RR - ocena wpływu migreny na ograniczenie codziennej aktywności społecznej i aktywności związanej z pracą (ang. *Role Function-Restrictive*)

RSS – instrument podziału ryzyka (ang. *risk-sharing scheme*)

SAE - Ciężkie działania niepożądane (ang. *Serious Adverse Events*)

SD - Odchylenie standardowe (ang. *Standard Deviation*)

SE - Błąd standardowy (ang. *Standard Error*)

SIGN - Scottish Intercollegiate Guidelines Network

SMC – Scottish Medicines Consortium

TAC - Całkowite dobowe spożycie alkoholu (ang. *Total Alcohol Consumption*)

Technologia - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

URPLWMiPB - Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

VHDD- Dni z bardzo dużym spożyciem alkoholu (ang. *Very Heavy Drinking Days*)

WHO - Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*)

WMD - Średnia ważona różnic (ang. *Weighted Mean Difference*)

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku.....	8
2. Problem decyzyjny	10
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	10
2.2. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	11
2.3. Problem zdrowotny.....	12
2.4. Wnioskowana technologia medyczna	18
2.4.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	18
2.4.2. Status rejestracyjny	18
2.4.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	19
3. Ocena analizy klinicznej	20
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	20
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	20
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	27
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	28
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	30
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	30
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	30
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	30
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	32
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	38
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	39
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	39
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	45
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	50
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	51
4. Ocena analizy ekonomicznej.....	52
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	52
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	52
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	57
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	57
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	59
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	59
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	60
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	60
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	64
5. Ocena analizy wpływu na budżet.....	64
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	64
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	68
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	69

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	69
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	71
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	76
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	77
7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	77
8. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	79
8.1. Rekomendacje kliniczne	79
8.2. Rekomendacje refundacyjne.....	80
8.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	80
9. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	81
10. Opinie ekspertów.....	83
11. Kluczowe informacje i wnioski	86
12. Źródła.....	89
13. Załączniki	90

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego
kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

MZ-PLR-460-20317-3/KB/14

Termin ustawowy (DD.MM.RRRR) przekazania AW
i rekomendacji Prezesa Agencji Ministrowi Zdrowia
(data wpływu do Agencji + 60 dni + zawieszenie terminu, jeśli wystąpiło)

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Produkty lecznicze:

1. Selincro (nalmefen), tabletki powlekane, 18 mg x 7 tabl., kod EAN 5702157142033;
2. Selincro (nalmefen), tabletki powlekane, 18 mg x 14 tabl., kod EAN 5702157142040.

Wnioskowane wskazanie: redukcja spożycia alkoholu u dorosłych uzależnionych pacjentów, u których występuje wysokie ryzyko picia, bez fizycznych objawów z odstawienia, niewymagających natychmiastowej detoksykacji.

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego
- lek stosowany w ramach chemioterapii:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

██

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

██

██

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

-

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna
- inne

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Lundbeck Poland Sp. z o. o.

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Lundbeck Poland Sp. z o. o.

ul. Krzywickiego 34,

02-078 Warszawa,

Polska

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

Nie dotyczy

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych stanowiących technologię alternatywną:

Nie dotyczy

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 31 stycznia 2014 r. znak MZ-PLR-460-20317-3/KB/14 dotyczy przygotowania na podstawie art. 35 ust 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.) analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji, w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych Selincro (nalmefen), tabletki powlekane, 18 mg x 7 tabl., Selincro (nalmefen), tabletki powlekane, 18 mg x 14 tabl. we wskazaniu: redukcja spożycia alkoholu u dorosłych uzależnionych pacjentów, u których występuje wysokie ryzyko picia, bez fizycznych objawów z odstawienia, niewymagających natychmiastowej detoksykacji. Do wniosku zostały dołączone następujące analizy:

• [REDAKTOWANE] Nalmefen (Selincro[®]) stosowany w celu redukcji spożycia alkoholu u dorosłych uzależnionych pacjentów, u których występuje wysokie ryzyko szkód związanych ze spożyciem alkoholu, Analiza kliniczna, [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Nalmefen (Selincro[®]) stosowany w celu redukcji spożycia alkoholu u dorosłych uzależnionych pacjentów, Analiza racjonalizacyjna, [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Nalmefen (Selincro[®]) stosowany w celu redukcji spożycia alkoholu u dorosłych uzależnionych pacjentów, Analiza wpływu na budżet, [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE], Nalmefen (Selincro[®]) stosowany w celu redukcji spożycia alkoholu u dorosłych uzależnionych pacjentów, Analiza ekonomiczna, [REDAKTOWANE]

Przedłożone analizy dołączone do wniosku refundacyjnego nie spełniały wymagań określonych w rozporządzeniu 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 (Dz.U. 2012 nr 12 poz. 388). Wnioskodawca nie spełnił następujących wymagań minimalnych:

- AKL nie zawiera opisu problemu zdrowotnego uwzględniającego przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji
- Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku
- Ogólna uwaga z prośbą o wyjaśnienia rozbieżności dotyczącej wskazania podanego w analizach vs wskazania ujętego we wniosku refundacyjnym.

Przekazano uwagi do MZ w dniu 07.02.2014 r. Otrzymało odpowiedź na uwagi do wymagań minimalnych w dniu 27.02.2014 r.

Wystąpiono również do NFZ z prośbą o przekazanie danych dotyczących populacji w/w wskazaniu pismem, znak pisma: AOTM-DS-4350-2(2)/LB/2014, w dniu 04.02.2014 r. Odpowiedź otrzymano w dniu 18.03.2014 r. Postępowanie dotyczące obu wniosków refundacyjnych zostało wstrzymane na prośbę MZ pismem z dnia 27.03.2014 r., znak pisma: MZ-PLR-460-20317-8/KB/14 oraz pismem z dnia 27.03.2014 r., znak pisma: MZ-PLR-460-20317-7/KB/14. Postępowanie wznowiono pismem MZ z dnia 27.05.2014 r., znak pisma: MZ-PLR-460-20317-9/KB/14 oraz pismem z dnia 27.05.2014 r., znak pisma: MZ-PLR-460-20317-10/KB/14.

Redukcja spożycia alkoholu u dorosłych uzależnionych pacjentów

MZ przekazał do AOTM uzupełnienia analiz Wnioskodawcy z dniem 27.05.2014 r., znak pisma: MZ-PLR-460-20317-10/KB/14. Wnioskodawca został poproszony o dostarczenie analiz z określeniem tajemnicy przedsiębiorstwa. Wpłynęły one do Agencji w dniu 10.06.2014 r.

Technologia medyczna będąca przedmiotem wniosku (Selincro[®], nalmefen) nie była do tej pory przedmiotem oceny AOTM.

2.2. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Tabela 1. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych (leczenie uzależnienia od alkoholu)

Świadczenie	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p>Wniosek w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych acamprosatum (Campral[®]) w leczeniu podtrzymującym abstynencję alkoholową u osób uzależnionych od alkoholu z jednocześnie prowadzoną psychoterapią, w ramach wykazu leków refundowanych</p>		
<p>Stanowisko RK nr 59/18/2010 z dnia 6 września 2010 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>Rada Konsultacyjna rekomenduje tymczasowe finansowanie ze środków publicznych przez okres 3 lat, leku Campral[®] (acamprosatum) w leczeniu podtrzymującym abstynencję alkoholową u osób uzależnionych od alkoholu, z jednocześnie prowadzoną psychoterapią.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Akamprozat jest lekiem wspomagającym psychoterapię w leczeniu uzależnienia od alkoholu, potrzebnym w praktyce klinicznej, ale skutecznym jedynie u wybranych chorych biorących udział w ustrukturalizowanych formach terapii. Akamprozat powinien być finansowany ze środków publicznych próbnie przez okres 3 lat, celem weryfikacji zasadności jego stosowania w praktyce klinicznej oraz w oczekiwaniu na decyzję o finansowaniu innych, bardziej skutecznych preparatów, stosowanych w tym wskazaniu.</p>	-
<p>Wniosek w sprawie zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej "Adepend (chlorowoderek naltreksonu), jest stosowany w ramach ogólnego programu leczenia alkoholizmu w celu zmniejszenia ryzyka nawrotu choroby, jako lek wspomagający abstynencję oraz zmniejszający potrzebę napięcia się alkoholu" jako świadczenia gwarantowanego.</p>		
<p>Stanowisko RK nr 67/2011 z dnia 25 lipca 2011 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>Rada Konsultacyjna uważa za niezasadne zakwalifikowanie leku Adepend (chlorowoderek naltreksonu) we wskazaniu: lek jest stosowany w ramach ogólnego programu leczenia alkoholizmu w celu zmniejszenia ryzyka nawrotu choroby, jako lek wspomagający abstynencję oraz zmniejszający potrzebę napięcia się alkoholu, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>W opinii Rady Konsultacyjnej świadczenie opieki zdrowotnej „Adepend (naltrexoni hydrochloridum)” nie powinno zostać zakwalifikowane jako świadczenie gwarantowane w ramach ogólnego programu leczenia alkoholizmu. Przedstawione przez podmiot odpowiedzialny analizy kliniczne nie wykazują przewagi proponowanej interwencji nad placebo w dłuższym okresie obserwacji (6 i 12 miesięcy). Stosowanie naltreksonu wiąże się również z występowaniem istotnych działań niepożądanych. Zdaniem Rady Konsultacyjnej w przypadku tak złożonej i bardzo trudnej</p>	-

	do leczenia choroby jaką jest a kohlizm najważniejsza jest profesjonalnie prowadzona psychoterapia (grupowa oraz indywidualna), natomiast ewentualne wprowadzenie wspomagającej terapii farmakologicznej powinno odbywać się tylko w kontrolowanych przez prowadzącego leczenie warunkach.	
--	--	--

2.3. Problem zdrowotny

Uzależnienie od alkoholu

Definicja

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) definiuje uzależnienie od alkoholu jako ciągłą lub okresową utratę kontroli nad spożywaniem alkoholu pomimo negatywnych konsekwencji. Jako rozszerzenie definicji, WHO prezentuje stanowisko Amerykańskiego Towarzystwa Medycyny Uzależnień, które określa uzależnienie od alkoholu jako chorobę przewlekłą, związaną z czynnikami genetycznymi, psychospołecznymi i środowiskowymi, wpływającymi na jej rozwój i objawy. Choroba, charakteryzuje się ponadto, zaburzeniami somatycznymi, behawioralnymi i poznawczymi, w których picie alkoholu staje się priorytetowe nad innymi poprzednio ważniejszymi zachowaniami¹.

Powszechnie stosuje się także definicję uzależnienia od alkoholu na podstawie kryteriów zawartych w Podręczniku Diagnostycznych i Statystycznych Zaburzeń Psychicznych (MSD) Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego, wg którego uzależnienie od alkoholu, określa się jako nieprawidłowy wzorzec picia prowadzący do klinicznie znaczącego uszkodzenia somatycznego lub zaburzeń psychicznych. Z kolei Amerykańskie Towarzystwo Lekarskie określa alkoholizm jako: „chorobę charakteryzującą się istotnym upośledzeniem związanym bezpośrednio ze stałym i nadmiernym spożywaniem alkoholu. Upośledzenie to może mieć postać zaburzeń fizjologicznych, psychicznych lub społecznych”².

Uzależnienie od alkoholu jest chorobą chroniczną, postępującą i potencjalnie śmiertelną. Nie jest możliwe całkowite jej wyleczenie, a jedynie zahamowania narastania jej objawów i szkód zdrowotnych z nią związanych. W świetle nowoczesnej wiedzy uzależnienie od alkoholu jest chorobą wieloczynnikową, bio-psycho-społeczną, uszkadzającą funkcjonowanie człowieka w sferze somatycznej, psychologicznej, społecznej i duchowej. Model leczenia tego schorzenia musi być dostosowany do takiego sposobu postrzegania tej choroby³.

Kryteria rozpoznania uzależnienia od alkoholu wg ICD-10 i MSD-IV

Kryteria uzależnienia od alkoholu według Światowej Organizacji Zdrowia (ICD-10)⁴

Zespół uzależnienia od alkoholu, zgodnie z kryteriami zawartymi w 10 edycji Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób, Urazów i Przyczyn Zgonów (ICD 10) rozpoznaje się przy stwierdzeniu wystąpienie przynajmniej trzech z następujących objawów, w okresie przynajmniej jednego miesiąca lub w ciągu ostatniego roku w kilkukrotnych okresach krótszych niż miesiąc:

1. Silne pragnienie lub poczucie przymusu picia ("głód alkoholowy").
2. Upośledzenie zdolności kontrolowania zachowań związanych z pićm (upośledzenie zdolności powstrzymywania się od picia, trudności w zakończeniu picia, trudności w ograniczaniu ilości wypijanego alkoholu).
3. Fizjologiczne objawy zespołu abstynencyjnego w sytuacji ograniczenia lub przerywania picia (drżenie, nadciśnienie tętnicze, nudności, wymioty, biegunka, bezsenność, niepokój, w krańcowej postaci majaczenie) lub używanie alkoholu w celu uwolnienia się od objawów abstynencyjnych.

¹ http://www.who.int/substance_abuse/terminology/who_lexicon/en/#

² Wnuk M., Marcinkowski JT., Alkoholizm – przegląd koncepcji oraz metod leczenia, Hygeia Public Health 2012, 47(1): 49-55

³ http://www.parpa.pl/index.php?option=com_content&task=view&id=30&Itemid=8

⁴ http://www.parpa.pl/index.php?option=com_content&task=view&id=30&Itemid=8

4. Zmieniona (najczęściej zwiększona) tolerancja alkoholu, potrzeba spożywania zwiększonych dawek dla osiągnięcia oczekiwanego efektu.
5. Koncentracja życia wokół picia kosztem zainteresowań i obowiązków.
6. Uporczywe spożywanie alkoholu mimo oczywistych dowodów występowania szkodliwych następstw.

Kryteria DSM-IV⁵

Uzależnienie od alkoholu można stwierdzić na podstawie przynajmniej trzech z poniższych objawów występujących w ostatnim roku:

- Częste picie alkoholu w większych ilościach i dłużej niż zakładano przed rozpoczęciem picia. Uporczywa chęć lub nieudane próby przerwania picia lub ograniczenia ilości wypijanego alkoholu.
- Występowanie charakterystycznego zespołu abstynencyjnego po przerwaniu lub zredukowaniu intensywnego i długotrwałego picia. Zespół ten rozwija się w kilka godzin lub dni i manifestuje się objawami abstynencyjnymi, które powodują znaczne upośledzenie funkcjonowania psychicznego lub społecznego, zawodowego itp. Objawy te związane są z ogólnie złym stanem somatycznym i nie powinny być związane z żadnym innym zaburzeniem psychicznym.
- Picie alkoholu lub przyjmowanie leków lub innych substancji o działaniu podobnym do alkoholu w celu złagodzenia lub uniknięcia objawów odstawienia.
- Wzrost tolerancji definiowany w dwójnasób: potrzeba znacząco wyższych dawek do wywołania intoksykacji lub innego oczekiwanego efektu alkoholu oraz wyraźnie zmniejszone efekty działania alkoholu przy przyjęciu tej samej dawki.
- Przeznaczenie znacznej ilości czasu na zdobycie alkoholu, spożywanie go lub na dochodzenie do siebie po spożyciu alkoholu.
- Znaczne zredukowanie aktywności społecznej, zawodowej i rekreacyjnej z powodu picia.
- Picie alkoholu mimo wiedzy, że nawracające problemy zdrowotne lub psychiczne są spowodowane lub zaostrzone przez picie alkoholu.

Fazy uzależnienia od alkoholu

E. M. Jellinek w badaniu opublikowanym w 1952 roku, przedstawił postępującą naturę choroby w kategoriach narastających zaburzeń funkcjonowania. Objawy uzależnienia od alkoholu zostały podzielone na cztery fazy:

- Faza pierwsza (wstępna) - trwa od kilku miesięcy do kilku lat. W fazie tej dochodzi do uzależnienia psychicznego. Picie towarzyskie przeradza się w miarę czasu w picie celem rozładowania napięć, stresów. Stopniowo zwiększa się tolerancja na alkohol.
- Faza druga – ostrzegawcza (zwiastunowa) – trwa od pół roku do 5 lat. Pojawiają się luki w pamięci. Osoba nie może odmówić sobie spożywania alkoholu aż do stanu upojenia. Spada tolerancja na alkohol.
- Faza krytyczna (ostra) – rozpoczyna uzależnienie (toksykomanie alkoholową) w ścisłym znaczeniu. Jeden kieliszek wyzwała „reakcję łańcuchową” i prowadzi zawsze do nadużycia alkoholu i głębokiego upojenia, a nawet utraty przytomności. Pojawiają się nietypowe zachowania (jak porzucenie pracy, ucieczki z domu, zerwanie kontaktów towarzyskich). Zauważalne stają się zaniedbania dotychczasowych obowiązków rodzinnych, zawodowych i społecznych. Czasami wskutek nacisku społeczeństwa podejmuje on abstynencję (tydzień, miesiąc, nawet 6 i 9 miesięcy), jednak okresowo powraca do picia. Stopniowo wydłużają się też ciągi picia. Zauważalny staje się brak regularnego odżywiania się. Dochodzi do poważnych schorzeń somatycznych (układu pokarmowego, wątroby).
- Faza chroniczna, przewlekła – objawia się przede wszystkim ciągami alkoholowymi trwającymi kilka dni. Przełomowym momentem jest tu regularne picie ranne, połączone z brakiem kontroli i upijaniem się. Pojawiają się bardzo wyraźne objawy zespołu abstynencyjnego (ból głowy, osłabienie, drżenie, nudności, wymioty zaburzenia nastroju, zaburzenia snu, jądłowstręt, biegunki, kołatanie serca,

⁵ American Psychiatric Association, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision, 2000.

poty, lęki). Przykre objawy abstynencyjne ustępują po wypiciu kolejnej dawki alkoholu. Występują też drżenia kończyn, utrudniające wykonanie najprostszych czynności⁶.

Epidemiologia

Według danych Państwowej Agencji Rozwiązywania Problemów Alkoholowych liczbę osób uzależnionych od alkoholu w Polsce szacuje się obecnie na ok. 800 tysięcy (2% populacji). Grupa ludzi pijących szkodliwie, a więc potencjalnie narażonych na rozwój uzależnienia, liczy aktualnie 2–2,5 mln osób, tj. ok. 5–7% populacji. Znaczna część pacjentów leczących się w placówkach podstawowej i specjalistycznej opieki zdrowotnej z powodu zaburzeń układu trawienno, krążenia, neurologicznego, chorób płuc, nowotworów, urazów itd., nadużywa alkoholu – szacuje się, że dotyczy to ok. 2,5–3 mln osób⁷.

W populacji europejskiej, częstość występowania uzależnienia od alkoholu szacuje się na 5-6% u mężczyzn i 2% u kobiet, jednakże w ostatnich latach wzrasta liczba kobiet uzależnionych od alkoholu. Średni czas rozwoju uzależnienia od alkoholu trwa od 6 do 8 lat⁸.

Etiologia

Zgodnie ze współczesną wiedzą, na formowanie się uzależnienia zarówno od alkoholu jak i od innych substancji psychoaktywnych wpływają czynniki biologiczne (biochemiczne), psychologiczne, duchowe i społeczne.

- Czynniki biologiczne - są one dziedziczne i dotyczą biologicznego podłoża warunkującego reakcję organizmu na spożycie alkoholu. W procesie tym ważną rolę odgrywa m.in. aktywność dehydrogenaz - alkoholowej i aldehydowej.
- Czynniki psychologiczne - mają ścisły związek z wrodzonymi i nabytymi cechami temperamentu. Cechy te warunkują zwiększone zapotrzebowanie organizmu na stany pobudzenia czy przeżywania przyjemności, albo też odpowiedzialne są za skłonności do przeżywania stanów nieprzyjemnych (uczucia dyskomfortu). Niektórym osobom alkohol ułatwia osiągnięcie przyjemności i zadowolenia, innym daje ulgę w cierpieniu czy też pozwala na uniknięcie stanów napięcia, niepokoju, lęku, poczucia małej wartości.
- Czynniki duchowe - sfera życia, która wiąże się z jakością zaangażowania w sprawy, rzeczy czy ludzi, którzy zajmują istotne miejsce w życiu osoby. W miarę rozwoju uzależnienia, picie alkoholu staje się priorytetowe nad innymi poprzednio ważniejszymi zachowaniami.
- Czynniki społeczne - związane są m.in. ze środowiskiem rodzinnym, obyczajowością i postawami społecznymi wobec picia alkoholu, dostępnością napojów alkoholowych (ceny, gęstość sprzedaży i godziny ich otwarcia, zawartość alkoholu w napojach), a także z obecnością różnorodnych problemów (rodziny, zawodowych, prawnych, materialnych, zdrowotnych itp.)⁹.

Wpływ alkoholu na organizm

Alkohol etylowy jest cieczą lżejszą od wody, przezroczystą, o charakterystycznej woni i piekącym smaku. W normalnych warunkach występuje w organizmie człowieka jako alkohol fizjologiczny, w stężeniu nie przekraczającym 0,15 promila. Wchłanianie rozpoczyna się natychmiast po wprowadzeniu alkoholu do organizmu, już w jamie ustnej. Szybkość wchłaniania zależy m. in. od tempa przesuwania się treści pokarmowych z żołądka do dwunastnicy i jelit, a także od zawartości tłuszczu w pożywieniu. Jelita są miejscem, gdzie najwięcej alkoholu przenika do krwi, natomiast największe jego stężenie występuje w ślinie, moczu, krwi, żółci i płynie mózgowo-rdzeniowym. Stężenie alkoholu osiąga swój szczyt w ciągu 30-45 minut po spożyciu. Proces metabolizowania alkoholu przebiega wolniej niż proces jego wchłaniania. W metabolizowaniu alkoholu udział biorą: układ dehydrogenaz (dehydrogenaza alkoholowa -ADH i dehydrogenaza aldehydowa -ALDH), mikrosomalny system utleniania - MEOS, katalaza oraz nieoksydacyjne szlaki metaboliczne. Wpływ na metabolizm alkoholu ma także oksydaza cytochromowa, której poziom może wzrastać przy przewlekłym picu. Metabolizm następuje z szybkością ok. 100 mg (u mężczyzn) i 85 mg (u kobiet) na kilogram masy ciała, głównie poprzez dehydrogenazę alkoholową. 2-10 %

⁶ Kabata B., Trudności w terapii uzależnienia od alkoholu z praktyki lekarza rodzinnego, Hygeia Public Health 2011, 46(3): 385-389.

⁷ http://www.parpa.pl/index.php?option=com_content&task=view&id=155&Itemid=16.

⁸ Wytyczne EMA, Guideline on the development of medicinal products for the treatment of alcohol dependence, 2010.

⁹ Woronowicz B., Problemy alkoholowe w praktyce lekarza rodzinnego, Medycyna Rodzinna 1/2002.

alkoholu jest eliminowane w postaci niezmiennionej, głównie poprzez nerki i układ oddechowy¹⁰. Spożycie alkoholu można zmierzyć za pomocą gramów przyjętego alkoholu lub w porcjach standardowych, przy czym według normy przyjętej w Europie, porcja standardowa zawiera 10 g czystego alkoholu, zawarta jest w: ok. 250ml piwa o mocy 5%, w ok. 100ml wina o mocy 12% oraz w ok. 30ml wódki o mocy 40%¹¹.

Tabela 2. Objawy zatrucia alkoholem w zależności od stężenia alkoholu we krwi¹²

Stężenie	Objawy
od 0,3 do 0,5 promila	Nieznaczne zaburzenia równowagi oraz euforia i obniżenie krytycyzmu, upośledzenie koordynacji wzrokowo-ruchowej oraz zaburzenia widzenia
do 0,7 promila	Zaburzenia sprawności ruchowej (niezauważalne osłabienie refleksu, nadmierna pobudliwość i gadatliwość, a także obniżenie samokontroli oraz błędna ocena własnych możliwości, które często prowadzą do fałszywej oceny sytuacji)
do 2 promili	Zaburzenia równowagi, sprawności i koordynacji ruchowej, obniżenie progu bólu, spadek sprawności intelektualnej (błędy w logicznym rozumowaniu, wadliwe wyciąganie wniosków itp.) pogłębiający się w miarę narastania intoksykacji alkoholowej, opóźnienie czasu reakcji, wyraźna drażliwość, obniżona tolerancja, zachowania agresywne, pobudzenie seksualne, wzrost ciśnienia krwi oraz przyspieszenie akcji serca.
do 3 promili	Zaburzenia mowy (mowa bełkotliwa), wyraźne spowolnienie i zaburzenia równowagi, wzmożona senność, znaczne obniżona zdolność do kontroli własnych zachowań
do 4 promili	Spadek ciśnienia krwi, obniżenie ciepłoty ciała, osłabienie lub zanik odruchów fizjologicznych oraz głębokie zaburzenia świadomości prowadzące do śpiączki
powyżej 4 promili	Głęboka śpiączka, zaburzenia czynności ośrodka oddechowego i naczyniowo-ruchowego, możliwość porażenia tych ośrodków przez alkohol.

Skutki zdrowotne uzależnienia od alkoholu

Według Światowej Organizacji Zdrowia alkohol znajduje się na trzecim miejscu wśród czynników ryzyka dla zdrowia populacji, a ponad 60 rodzajów chorób i urazów wiąże się z jego spożywaniem. Choroby występujące na tle używania alkoholu to przede wszystkim: urazy, zaburzenia umysłowe i psychiczne, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, nowotwory, choroby układu sercowo-naczyniowego, zaburzenia immunologiczne, choroby układu kostno-szkieletowego, dysfunkcje układu rozrodczego i szkody prenatalne. W całej Europie picie alkoholu jest odpowiedzialne za ¼ wszystkich nagłych zgonów młodych ludzi pomiędzy 15 a 29 rokiem życia. Corocznie z przyczyn bezpośrednio i pośrednio związanych z używaniem alkoholu, umiera w Polsce kilkanaście tysięcy osób, z czego połowa przypada na zgony spowodowane bezpośrednio pić alkoholu¹³.

Tabela 3. Względne ryzyko w wybranych stanach chorobowych, w których alkohol jest czynnikiem ryzyka¹⁴

	Kobiety			Mężczyźni		
	Spożycie alkoholu, g/dzień					
	0-19	20-39	>40	0-39	40-59	>60
Zaburzenia neurologiczno-psychiczne						
Padaczka	1,3	7,2	7,5	1,2	7,5	6,8
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe						

¹⁰ Woronowicz B., Bez tajemnic o uzależnieniach i ich leczeniu, Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa 2003.

¹¹ http://www.parpa.pl/index.php?option=com_content&task=view&id=28&Itemid=44

¹² Woronowicz B., Bez tajemnic o uzależnieniach i ich leczeniu, Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa 2003.

¹³ Narodowy Program Profilaktyki i Rozwiązywania Problemów Alkoholowych na lata 2011-2015.

¹⁴ Fudała J., Pacholik K., Rozpoznawanie problemów alkoholowych i krótka interwencja, PAMPEDIA, Warszawa, 2007.

Redukcja spożycia alkoholu u dorosłych uzależnionych pacjentów

Marskość wątroby	1,3	9,5	13,0	1,3	9,1	13,0
Żyłaki przełyku	1,3	9,5	9,5	1,3	9,5	9,5
Ostre i przewlekłe zapalenie trzustki	1,3	1,8	1,8	1,3	1,8	3,2
Zaburzenia metaboliczne i wydzielania wewnętrznego						
Cukrzyca	0,9	0,9	1,1	1,0	0,6	0,7
Nowotwory złośliwe						
Raki jamy ustnej i gardła	1,5	2,0	5,4	1,5	1,9	5,4
Rak przełyku	1,8	2,4	4,4	1,8	2,4	4,4
Rak krtani	1,8	3,9	4,9	1,8	3,9	4,9
Rak wątroby	1,5	3,0	3,6	1,5	3,0	3,6
Rak piersi	1,1	1,4	1,6			
Inne nowotwory	1,1	1,3	1,7	1,1	1,3	1,7
Choroby układu sercowo-naczyniowego						
Choroba nadciśnieniowa	1,4	2,0	2,0	1,4	2,0	4,1
Choroba wieńcowa	0,8	0,8	1,1	0,8	0,8	1,0
Niedokrwienny udar mózgu	0,5	0,6	1,1	0,9	1,3	1,7
Krwotoczny udar mózgu	0,6	0,7	0,8	1,3	2,2	2,4
Zaburzenia rytmu serca	1,5	2,2	2,2	1,5	2,2	2,2
Zaburzenia powstające w okresie okołoporodowym						
Poronienie samoistne	1,2	1,8	1,8	1,0	1,4	1,4
Niska masa urodzeniowa	1,0	1,4	1,4	0,9	1,4	1,4
Wcześnieactwo	0,9	1,4	1,4	1,0	1,7	1,7
Wewnątrzmaciczne opóźnienie rozwoju	1,0	1,7	1,7	-	-	-

Rozpoznanie - testy przesiewowe

Dla ułatwienia rozpoznawania problemów alkoholowych opracowano wiele testów przesiewowych, za pomocą których, z różną trafnością i czułością, można ocenić charakter problemów alkoholowych pacjentów. Do testów przesiewowych, które w warunkach klinicznych stosuje się najczęściej należą:

- **Test AUDIT** (ang. *Alcohol Use Disorders Identification Test*) - kwestionariusz Światowej Organizacji Zdrowia. Obejmuje dziesięć pytań dotyczących trzech sfer używania alkoholu: picia ryzykownego, picia szkodliwego oraz uzależnienia od alkoholu, charakteryzuje się ponad 90% czułością i trafnością.
- **Alkoholowy Test Przesiewowy na Czczo FAST** (ang. *Fast Alcohol Screening Test*) - obejmuje on cztery pytania: dwa dotyczą spożycia alkoholu, a dwa szkód związanych z alkoholem.
- **Test CAGE** - test obejmuje 4 pytania, odpowiedź twierdząca na którekolwiek z pytań wskazuje na konieczność przeprowadzenia pogłębionej analizy problemu uzależnienia.
- **Test MAST** (ang. *Michigan Alcoholism Screening Test*) - test obejmuje 25 pytań na temat zachowań dotyczących picia i problemów związanych z alkoholem.

Testy przesiewowe nie są narzędziami diagnostycznymi, nie można na ich podstawie orzec rozpoznania zespołu uzależnienia od alkoholu. Pomagają one, z większym lub mniejszym prawdopodobieństwem

trafienia, wskazać osoby pijące alkohol ryzykownie, szkodliwie lub podejrzane o uzależnienie. Osoby podejrzane o uzależnienie lub te, u których wyniki testów przesiewowych budzą wątpliwości, wymagają pogłębionej rozmowy lub powinny być pokierowane do specjalistycznej diagnostyki w placówkach leczenia uzależnienia od alkoholu^{15, 16}.

Leczenie

Badania efektywności różnych metod leczenia osób uzależnionych dowodzą, że najbardziej skuteczną w leczeniu osób uzależnionych od alkoholu jest psychoterapia. Metody psychoterapii uznane za najbardziej skuteczne kładą nacisk na zdolność osoby uzależnionej do zatrzymania lub zmniejszenia picia (samoskuteczność), etap jej gotowości do zmiany, kontekst społeczny pacjenta i jego system wsparcia. Czas niezbędny do przeprowadzenia skutecznej terapii uzależnienia to 18-24 miesiące. Pierwszy, podstawowy etap psychoterapii uzależnienia od alkoholu, trwa w oddziałach całodobowych i dziennych od sześciu do ośmiu tygodni, natomiast w placówkach ambulatoryjnych od czterech do sześciu miesięcy. Cały cykl psychoterapii uzależnienia trwa ok. dwóch lat i obejmuje do 240 godzin terapii grupowej i do 50 godzin terapii indywidualnej w ciągu roku. Po zakończonej terapii w oddziałach dziennych i całodobowych osoby uzależnione, w celu kontynuowania leczenia, kierowane są do dalszego leczenia w poradniach oraz zachęcane są do uczestnictwa w spotkaniach grup samopomocowych Anonimowych Alkoholików i pracach klubów abstynenta¹⁷.

Jako wsparcie dla oddziaływań psychoterapeutycznych w leczeniu uzależnienia od alkoholu, w niektórych przypadkach stosuje się także farmakoterapię. Najważniejszym czynnikiem warunkującym powodzenie leczenia farmakologicznego osób uzależnionych od substancji psychoaktywnych jest zrozumienie jej celów:

1. Zmniejszanie nasilenia objawów odstawiennych.
2. Zapobieganie nawrotom i ułatwianie utrzymywania abstynencji.
3. Prowadzenie terapii substytucyjnej, w celu zmniejszenia szkód związanych z przyjmowaniem danej substancji.
4. Zapobieganie powikłaniom związanym ze stosowaniem danej substancji.

Tabela 4. Leki zalecane do stosowania w leczeniu uzależnienia od alkoholu (wg wytycznych British Association for Psychopharmacology)¹⁸

Lek	Wskazania
Akamprozat	Akamprozat jest antagonistą receptorów NMDA. Stwierdzono, że stosowanie tego leku umiarkowanie zwiększa prawdopodobieństwo utrzymania abstynencji po leczeniu detoksykacyjnym (dane klasy I). Korzystne działanie akamprozatu w zakresie podtrzymywania abstynencji utrzymuje się przez 3–12 miesięcy po jego odstawieniu. Czas przyjmowania leku powinien wynosić 6–12 miesięcy, lecz jeśli chory nadal spożywa alkohol po 4–6 tygodniach od rozpoczęcia terapii, to lek ten należy odstawić (dane klasy I)
Naltrekson	Naltrekson jest nieswoistym antagonistą receptorów opioidowych. Zazwyczaj stosuje się go w dawce 50 mg/d. Stosowanie powoduje istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia epizodu niekontrolowanego picia po jednorazowym przerwaniu abstynencji (dane na temat pozytywnego wpływu naltreksonu na możliwość utrzymywania abstynencji są mniej liczne; A). Dobra opcja terapeutyczna dla osób, które regularnie „dawkują sobie” alkohol, a które chcą osiągnąć abstynencję. Eksperti BAP zalecają używanie naltreksonu przez sześć miesięcy. Jeśli chory nadal

¹⁵ Fudała J., Pacholik K., Rozpoznawanie problemów alkoholowych i krótka interwencja, PARPAMEDIA, Warszawa, 2007.

¹⁶ Fudała J., Dąbrowska K., Uzależnienie od a kohołu – między diagnozą a działaniem. Koordynacja na rzecz aktywnej integracji.

¹⁷ Fudała J., Dąbrowska K., Uzależnienie od a kohołu – między diagnozą a działaniem. Koordynacja na rzecz aktywnej integracji.

¹⁸ British Association for Psychopharmacology, BAP updated guidelines: evidence-based guidelines for the pharmacological management of substance abuse, harmful use, addiction and comorbidity: recommendations from BAP, 2012.

Redukcja spożycia alkoholu u dorosłych uzależnionych pacjentów

	spożywa alkohol po 4–6 tygodniach przyjmowania tego leku, wówczas należy przerwać terapię.
Disulfiram	Lek przeznaczony do stosowania u osób zmotywowanych do terapii, u których nie występują przeciwwskazania do stosowania disulfiramu (B). Tę metodę leczenia powinno się proponować osobom, u których próby terapii z użyciem akamprozatu lub naltreksonu okazały się nieskuteczne (dane klasy Ia). Lek ten zazwyczaj stosuje się w dawce 200 mg 1 × dziennie, pierwszą dawkę disulfiramu można przyjąć najwcześniej po upływie 24 godzin od ostatniego spożycia alkoholu. Należy go stosować pod nadzorem.
Baklofen	Lek przeznaczony do stosowania u osób zmotywowanych do terapii, cierpiących z powodu nasilonego lęku, u których próby leczenia z użyciem akamprozatu, naltreksonu lub disulfiramu okazały się nieskuteczne lub u których wystąpiły przeciwwskazania do stosowania tych leków. Zazwyczaj podaje się go w dawce 10 mg 3 × dziennie.
Nalmefen	Nalmefen jest antagonistą receptorów opioidowych, o innym profilu farmakodynamicznym niż naltrekson, stanowiącym alternatywę dla tego ostatniego leku. Stosowanie nalmefenu istotnie zmniejsza ryzyko wystąpienia epizodu niekontrolowanego picia po jednorazowym przerwaniu abstynencji (dane klasy I). W porównaniu z naltreksonem jest mniej hepatotoksyczny.
Topiramát	Topiramát jest lekiem przeciwdrgawkowym o złożonym mechanizmie działania. Wartość dawki docelowej wynosi 300 mg/d (u niektórych chorych może się ona okazać zbyt duża, ze względu na występowanie działań niepożądanych). Wykazano, że stosowanie topiramatu w dawce ≤300 mg/d u osób zmotywowanych do rozpoczęcia abstynencji, które jeszcze nie zaprzęstały picia alkoholu, prowadziło do zmniejszenia konsumpcji tej substancji, ograniczenia negatywnych następstw spożywania alkoholu, poprawy stanu zdrowia somatycznego i poprawy jakości życia (dane klasy I).
Pregabalina	Pregabalina stosowana w dawce 150–450 mg/d wykazuje skuteczność w podtrzymywaniu abstynencji lub w zmniejszaniu spożycia alkoholu podobną do stwierdzonej w przypadku naltreksonu przyjmowanego w dawce 50 mg/d (dane klasy I).

2.4. Wnioskowana technologia medyczna

2.4.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 5. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa, postać farmaceutyczna, rodzaj i wielkość opakowania, EAN	Selincro (nalmefen), tabletki powlekane, 18 mg x 7 tabl., kod EAN 5702157142033; Selincro (nalmefen), tabletki powlekane, 18 mg x 14 tabl., kod EAN 5702157142040. Blistry z PVC/PVdC/Aluminium, w tekturowych pudełkach.
Kod ATC	N07BB05 (inne leki wpływające na układ nerwowy, leki stosowane w leczeniu uzależnienia od alkoholu)
Substancja czynna	Nalmefen (w postaci dwuwodnego chlorowodoru)
Droga podania	Lek podawany doustnie (tabletki)
Mechanizm działania	Mechanizm działania Nalmefen jest modulatorem układu opioidowego o odrębnym profilu działania na receptory μ , δ i κ . - Badania <i>in vitro</i> wykazały, że nalmefen jest selektywnym ligandem receptora opioidowego o działaniu antagonistycznym na receptory μ i δ oraz działaniu częściowo agonistycznym na receptor κ . - Badania <i>in vivo</i> wykazały, że nalmefen ogranicza spożycie alkoholu, prawdopodobnie poprzez modulowanie czynności układu mezo limbiczno-korowego. Dane pochodzące z badań nieklinicznych, badań klinicznych i piśmiennictwa nie sugerują, by stosowanie produktu leczniczego Selincro wiązało się z ryzykiem uzależnienia lub nadużywania produktu w żadnej postaci.

Źródło: <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/27609/SPC/Selincro+18mg+film-coated+tablets> data dostępu: 4.03.2014 r.; data aktualizacji: 30.08.2013

2.4.2. Status rejestracyjny

Tabela 6. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Procedura rejestracyjna	Centralna
Data wydania 1.	25 lutego 2013

Redukcja spożycia alkoholu u dorosłych uzależnionych pacjentów

pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	
Wnioskowane wskazanie	<p>Produkt leczniczy Selincro jest wskazany w celu redukcji spożycia alkoholu u dorosłych pacjentów uzależnionych od alkoholu, u których występuje wysoki poziom ryzyka picia (DRL, ang. <i>Drinking risk level</i>), bez fizycznych objawów z odstawienia, niewymagających natychmiastowej detoksykacji.</p> <p>Produkt leczniczy Selincro należy przepisywać jedynie w połączeniu ze stałym wsparciem psychospołecznym ukierunkowanym na przestrzeganie zasad leczenia i redukcję spożycia alkoholu.</p> <p>Leczenie produktem leczniczym Selincro należy rozpoczynać jedynie u pacjentów, u których DRL utrzymuje się na wysokim poziomie po dwóch tygodniach od wstępnej oceny.</p>
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	<p><u>Dawkowanie</u></p> <p>Produkt leczniczy Selincro należy przyjmować w razie potrzeby: każdego dnia, w którym pacjent przewiduje, że może być narażony na ryzyko wypicia alkoholu powinien przyjąć jedną tabletkę (18 mg), najlepiej 1-2 godziny przed przewidywanym czasem picia alkoholu. Jeśli pacjent rozpoczął picie alkoholu bez przyjęcia produktu leczniczego Selincro, powinien przyjąć jedną tabletkę tak szybko, jak to możliwe.</p> <p>Maksymalna dawka produktu leczniczego Selincro to jedna tabletkę na dobę. Produkt leczniczy Selincro może być przyjmowany z jedzeniem lub bez jedzenia.</p> <p><u>Sposób podawania</u></p> <p>Produkt leczniczy Selincro jest przeznaczony do podawania doustnego. Tabletkę powlekaną należy połykać w całości. Tabletki powlekanej nie należy dzielić lub rozkruszać, ponieważ nalmefen może powodować uczulenia skóry w wyniku bezpośredniego kontaktu ze skórą</p>
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	—
Przeciwwskazania	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, przyjmowanie opioidowych leków przeciwbólowych, uzależnienie od opioidów aktualnie lub w niedawnej przeszłości, ostre objawy z odstawienia opioidów, stosowanie opioidów w ostatnim czasie, ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasyfikacja Child-Pugh), ciężkie zaburzenia czynności nerek (eGFR <30 ml/min/1,73 m² pc.), ostry zespół odstawienia alkoholu w ostatnim czasie (przebiegającym z omamami, napadami drgawek i <i>delirium tremens</i>).</p>
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

2.4.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 7. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	████████████████████ ████████████████████
Kategoria dostępności refundacyjnej	██
Poziom odpłatności	████████████████████
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	-

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

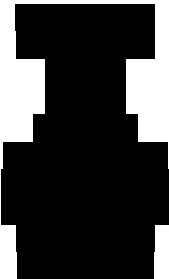
Tabela 8. Przegląd wytycznych dotyczących leczenia uzależnienia od alkoholu

Organizacja	Rok	Zalecenia farmakologiczne
<p>Sekcja Farmakoterapii Polskiego Towarzystwa Badań nad Uzależnieniami (PTBU)</p> <p>i</p> <p>Sekcja Psychofarmakologii Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (PTP)</p>	2013	<p>Do leków pierwszego rzutu, tj. leków o udokumentowanej skuteczności w długoterminowej terapii wspierającej utrzymywanie abstynencji lub zmniejszającej ilość wypijanego alkoholu i intensywność jego picia, należą: akamprozat, naltrekson i nalmefen.</p> <p>Do leków drugiego rzutu należy disulfiram. Ponadto u pacjentów uzależnionych od alkoholu z alkoholowym uszkodzeniem wątroby można rozważyć stosowanie baklofenu.</p>
<p>British Association for Psychopharmacology</p>	2012	<p>Leki rekomendowane w celu ułatwienia utrzymania abstynencji lub zmniejszenia spożycia alkoholu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Akamprosyt może być stosowany w celu poprawy wskaźnika abstynencji (A); • Naltrekson może być stosowany w celu zmniejszenia ryzyka nawrotu choroby, ale jest mniej dowodów na poparcie jego zastosowanie w utrzymaniu abstynencji (A); • Disulfiram - przeznaczony jest do stosowania u osób zmotywowanych do terapii, u których nie występują przeciwwskazania do stosowania (B); • Baklofen - lek przeznaczony do stosowania u osób cierpiących z powodu nasilonego lęku, u których próby leczenia z użyciem akamprozatu, naltreksonu lub disulfiramu okazały się nieskuteczne, lub u których wystąpiły przeciwwskazania do stosowania tych leków.
<p>Government of Western Australia, Drug and Alcohol Office</p>	2012	<p>Farmakologiczna profilaktyka nawrotów choroby (uzależnienie od alkoholu):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Naltrekson • Akamprosyt

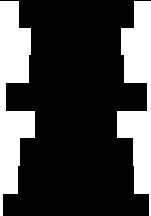
		<p>•Disulfiram</p> <p>W fazie eksperymentalnej zapobiegania nawrotom uzależnienia od alkoholu znajdują się także: agonista receptorów GABA (baklofen), środki dopaminergiczne, środki glutaminergiczne (topiramát, karbamazepina), środki serotonergiczne.</p>
Państwowa Agencja Rozwiązywania Problemów Alkoholowych (PARPA)	2007	Zarówno akamprozat (agonista GABA), jak i naltrekson (antagonista opiatowy) poprawiają wyniki leczenia. Oba leki są potencjalnymi narzędziami zapobiegania nawrotom intensywnego picia bądź uzależnienia u pacjentów zmotywowanych do ich stosowania.
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	2011	<p>Rekomendowanymi lekami stosowanymi w celu wspomaganie odstawienia alkoholu są benzodiazepiny (chlorodiazepoksyd lub diazepam).</p> <p>Rekomendowane interwencje farmakologiczne stosowane w okresie abstynencji, w umiarkowanym i ciężkim uzależnieniu od alkoholu to akamprozat lub naltrekson w kombinacji z indywidualną terapią psychologiczną a także disulfiram jako terapia drugiego rzutu, w przypadku braku możliwości stosowania akamprozatu lub naltreksonu.</p>
National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA)	2008	Obecnie dopuszczone do leczenia uzależnienia od alkoholu w USA są trzy leki doustne (naltrekson, akamprozat i disulfiram) i jeden preparat (naltrekson) w formie wstrzyknięć o przedłużonym uwalnianiu. Badania wykazały, iż topiramát, doustne leki stosowane w leczeniu padaczki i migreny, także są skuteczne w leczeniu uzależnienia od alkoholu, jednakże nie są zatwierdzona przez FDA w tym wskazaniu.


Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
Dr n. med. Lech Grodzki Konsultant Wojewódzki w dziedzinie zdrowia publicznego Wojewódzki Ośrodek Terapii Uzależnień i Współuzależnień	–	„Nie zastąpi żadnej technologii. Będzie to całkowicie nowa technologia stosowana równocześnie z dotychczasową”.	–	„Psychoterapia”	„Psychoterapia nastawiona na abstynencję oraz krótkoterminowe programy ze strategią redukcji szkód, wspomagane przez podmiotowy lek.”

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	<p>„W Polsce w leczeniu uzależnienia od alkoholu jest stosowana przede wszystkim <u>psychoterapia uzależnienia</u> w różnych programach i konstelacjach, pod nadzorem merytorycznym Państwowej Agencji Rozwiązywania Problemów Alkoholowych (terapię pod nadzorem PARPY prowadzą publiczne ośrodki terapii uzależnienia od alkoholu). We wskazaniu uzależnienie od alkoholu leczonych jest ok. 1/7 chorych, którzy zgłaszają się do ośrodków odwykowych samodzielnie lub na podstawie zobowiązania sądowego. W tym wskazaniu zarejestrowane są 4 <u>środki farmakologiczne</u>: disulfiram (lek niedrogi, ale o bardzo wątpliwej skuteczności i znikomej wartości terapeutycznej), akamprozat (lek o niskiej skuteczności; w ostatnich publikacjach na podstawie rzetelnych badań naukowych podważono jego działanie farmakologiczne), naltrekson i nalmefen. Leki te są stosowane bardzo rzadko (otrzymuje je ok. 5% osób leczonych z powodu uzależnienia), ale wynika to z ich małej dostępności ze względu na wysoką cenę. Wiele osób uzależnionych od</p>	<p>„Leczenie farmakologiczne uzależnienia od alkoholu nie zastępuje żadnej innej technologii medycznej w tym wskazaniu, jest formą uzupełniającą i zwiększającą efektywność leczenia psychoterapeutycznego, i powinno być stosowane łącznie. Jeżeli nalmefen zostanie objęty refundacją, nie zastąpi leczenia psychoterapeutycznego, a jedynie może zwiększyć skuteczność stosowanych obecnie form psychoterapii uzależnienia, szczególnie w strategii redukcji picia alkoholu. Może natomiast nieznacznie ograniczyć stosowanie innych nier refundowanych leków zarejestrowanych do terapii uzależnienia.”</p>	<p>„Nie ma zarejestrowanej czy stosowanej obecnie technologii w naszym kraju do redukcji picia alkoholu u osób uzależnionych od alkoholu.”</p>	<p>„Psychoterapia – brak pewnych danych z badań naukowych (randomizowanych badań klinicznych), które by potwierdzały w pełni skuteczność metod psychoterapii stosowanych w naszym kraju. W piśmiennictwie krajów anglosaskich skuteczność potwierdzono dla terapii poznawczo-behawioralnej w leczeniu uzależnienia od alkoholu nakierowanym na utrzymanie całkowitej abstynencji, lecz nie w celu redukcji picia alkoholu. Farmakoterapia – akamprozat, naltrekson i nalmefen – skuteczność przewyższająca placebo wykazana w RCT w leczeniu uzależnienia od alkoholu. W bieżącym roku podważono skuteczność kliniczną akamprozatu. Trudno jednoznacznie ocenić, który z 2 leków – naltrekson czy nalmefen – jest ogólnie rzecz biorąc</p>	<p>„Wytyczne: BIEŃKOWSKI P., HABRAT B., JAREMA M., MIERZEJEWSKI P., SAMOCHOWIEC J., WOJNAR M., RYBAKOWSKI J. Długoterminowa farmakoterapia wspierająca utrzymywanie abstynencji lub zmniejszająca spożycie alkoholu u osób uzależnionych od alkoholu. Zalecenia Sekcji Farmakoterapii Polskiego Towarzystwa Badań nad Uzależnieniami (PTBU) i Sekcji Psychofarmakologii Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (PTP). Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii 2013; 29, 3-4, 133-139.”</p>

Redukcja spożycia alkoholu u dorosłych uzależnionych pacjentów

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	alkoholu nie korzysta z formalnej pomocy medycznej, niektórzy biorą udział w grupach samopomocy (np. w grupach Anonimowych Alkoholików), ale nieznane są odsetki szukających tego rodzaju pomocy. W celu redukcji picia alkoholu u osób uzależnionych nie była zarejestrowana dotychczas żadna technologia; nalmefen jest pierwszym środkiem farmakologicznym zarejestrowanym w tym wskazaniu. Zarówno psychoterapia jak i pozostałe leki są rejestrowane i stosowane w celu utrzymania całkowitej abstynencji."			skuteczniejszy w leczeniu uzależnienia od alkoholu. Jednak we wskazaniu: „w celu redukcji spożycia alkoholu u dorosłych uzależnionych pacjentów, u których występuje wysokie ryzyko szkód związanych ze spożyciem alkoholu” wykazano skuteczność jedynie nalmefenu."	
Krzysztof Walczewski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie psychiatrii	„disulfiram, akamprozat naltrekson“	„Nie ma takiej technologii, koncepcja użycia nalmefenu jak i wskazania do jego zastosowania (częściowe ograniczenie ilości spożywanego alkoholu) są unikalne.“	„disulfiram“	„we wskazaniu podanym na początku formularza, nie ma jednej skutecznej technologii ani nawet technologii, która wyróżniałaby się swoją skutecznością“	„Farmakoterapia Psychoterapia Grupy wsparcia“
	„W celu ograniczania picia alkoholu, stosowany jest akamprozat oraz naltrekson bez oddziaływań psychoterapeutycznych a także implantowany jest esperal (disulfiram). Ma to miejsce poza systemem	„Istnieje duże prawdopodobieństwo, że część osób uzależnionych od alkoholu, które poszukują pomocy, wybierze lek zamiast psychoterapii uzależnienia pozwalającej na dokonanie takiej zmiany osobistej, która	„Anticol 500 mg, tabletki, 30 szt. – cena 1 tbl. ok. 1,00 zł. Disulfiram (anticol) zaliczony został do leków drugiego rzutu stosowanych w przewlekłej	„Farmakoterapia nie jest stosowana przez znakomitą większość placówek lecznictwa odwykowego – patrz: Metody leczenia uzależnienia od alkoholu na stronie	„Bieńkowski P., Habrat B., Jarema M., Mierzejewski P., Samochowiec J., Wojnar M., Rybakowski J.: Długoterminowa farmakoterapia wspierająca utrzymywanie abstynencji lub zmniejszająca spożycie alkoholu u osób uzależnionych od alkoholu. Zalecenia Sekcji Farmakoterapii Polskiego

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	<p>lecznictwa odwykowego, wyłącznie w prywatnych gabinetach lekarskich, Liczba osób korzystających z tych form nie jest mi znana. Placówki leczenia odwykowego stawiają aktualnie pierwsze kroki we wprowadzaniu procedur ograniczania picia (nauka picia kontrolowanego z ewentualnym wsparciem farmakologicznym, a w przypadku niepowodzenia – dążenie do osiągnięcia całkowitej abstynencji tak, jak jest dzisiaj w znakomitej większości placówek leczących osoby uzależnione od alkoholu).“</p>	<p>pozwoli na zaprzestanie picia. Ci pacjenci, po zaprzestaniu przyjmowania leku, powrócą do dawnych zachowań i do picia alkoholu.“</p>	<p>farmakoterapii uzależnienia od alkoholu (<i>Bieńkowski P., Habrat B., Jarema M., Mierzejewski P., Samochowiec J., Wojnar M., Rybakowski J.: Długoterminowa farmakoterapia wspierająca utrzymanie abstynencji lub zmniejszająca spożycie alkoholu u osób uzależnionych od alkoholu. Zalecenia Sekcji Farmakoterapii Polskiego Towarzystwa Badań nad Uzależnieniami (PTBU) i Sekcji Psychofarmakologii Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (PTP), Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii 2013, 3-4, 133-139</i>)“</p>	<p>Państwowej Agencji Rozwiązywania Problemów Alkoholowych http://www.parpa.pl/index.php?option=com_content&task=view&id=291&Itemid=197. Powszechnie stosowana jest psychoterapia uzależnienia od alkoholu. Wspomniane wyżej zalecenia (pkt. 7), których projekt pojawił się wkrótce po zarejestrowaniu na Imefenu, nie uwzględniły niestety uwag i zastrzeżeń specjalistów psychoterapii uzależnień. Są natomiast próbą wprowadzenia farmakoterapii jako obowiązkowej w leczeniu osób uzależnionych od alkoholu. Wprawdzie autorami „zaleceń” są uznani specjaliści-psychiatrzy, łącznie z krajowym konsultantem w dziedzinie psychiatrii, to jednak ze względu na brak deklaracji</p>	<p>Towarzystwa Badań nad Uzależnieniami (PTBU) i Sekcji Psychofarmakologii Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (PTP), Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii 2013, 3-4, 133-139.</p> <p>Powyższy artykuł, który można traktować, jako wytyczne postępowania klinicznego i zawarte w nim zalecenia wzbudzają wiele wątpliwości wśród specjalistów zajmujących się terapią uzależnienia od alkoholu. Wprawdzie autorzy zastrzegają się, że „niniejsze zalecenia nie są standardami lub algorytmami postępowania terapeutycznego” (str. 134), jednak nie ulega wątpliwości, że zawarte w nich rekomendacje stanowią próbę narzucenia zaleceń, przez grupę teoretyków-badaczy, którzy podczas wspomnianych w artykule „konsultacji zewnętrznych” nie uwzględnili uwag praktyków-specjalistów psychoterapii uzależnień, chociaż umieszczone w cytowanym artykule podziękowania mogłyby sugerować, że zalecenia są wynikiem dyskusji i wspólnych ustaleń. Zalecenia omawiające stosowanie akamprozatu, naltreksonu, nalmefenu i duslpiramu nie zdefiniowały użytego w „zaleceniach” pojęcia „interwencja psychospołeczna”, bez której „stosowanie ...omówionych ... leków ... nie jest zalecane”.</p> <p>Trudno jest traktować poważnie „zalecenia” wobec braku deklaracji konfliktu interesów Autorów artykułu. Na dzień dzisiejszy, jest więcej niż pewne, że tak jak inne podobne tzn. wpływające na ograniczenie picia</p>

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
				konfliktu interesów, nasuwają się poważne wątpliwości czy te zalecenia powinny być stosowane.“	alkoholu leki (akamprozat, naltrekson, disulfiram) tabletki Selincro byłyby stosowane prawie wyłącznie w prywatnych gabinetach, przez lekarzy, którzy mają niewielką wiedzę na temat kompleksowego leczenia uzależnień, a których oddziaływania i umiejętności psychoterapeutyczne ograniczają się jedynie do udzielania najprostszyc informacji na temat negatywnych konsekwencji spożywania alkoholu. Jest minimalna szansa na to, że pacjenci będą stosowali się do zalecenia „wsparcia psychologiczno-społecznego” a stosowanie Selincro będzie ograniczało się do przepisania recepty i przekazania ostrzeżeń. Współpraca lekarz-pacjent będzie prawdopodobnie zbliżona do współpracy opisanej w przypadku stosowania naltreksonu (<i>Swift at al.: Adherence monitoring in naltrekson pharmacotherapy trias:a system review. Studies on Alcohol and Drugs 2011, 72, 1012-1018</i>). Tym samym szansa na skuteczność stosowania Selincro będzie niewielka.“
Prof. dr hab. Marek Jarema Konsultant Krajowy w dziedzinie psychiatrii	„Z dostępnych technologii medycznych w leczeniu uzależnienia od alkoholu, jedynie naltrekson działa poprzez zmniejszanie chęci wypicia alkoholu. Jednakże głównym wskazaniem dla stosowania naltreksonu jest uzależnienie od opiatów, a jego skuteczność w leczeniu uzależnienia od alkoholu jest kwestionowana. Inne technologie medyczne	„Nie ma takiej technologii, dla której wskazaniem byłaby jedynie redukcja spożycia alkoholu. Dostępne technologie medyczne ale mają inne wskazania: Akamprozat - zmniejszenie objawów abstynencji alkoholowej Disulfiram - utrzymanie abstynencji Naltrekson - leczenie osób uzależnionych od opiatów,	„Psychoterapia uzależnień”	„Żadna technologia nie może być uznana za bardziej lub mniej skuteczną, gdyż efekt jej stosowania zależy od wielu czynników, a nie od efektywności jednej czy innej metody. Skoro obecnie nie jest dostępna technologia (w sensie stosowania produktu leczniczego)	Stosowanie produktu leczniczego Selincro (nalmefen) można uznać za rekomendowaną technologię. Inne technologie, wspomniane wcześniej (akamprozat, disulfiram, naltrekson) mają inne wskazania medyczne

Redukcja spożycia alkoholu u dorosłych uzależnionych pacjentów

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	to oddziaływania poza farmakologiczne, np. psychoterapia. Mogą mieć na celu redukcję spożycia alkoholu. W nowoczesnym podejściu do leczenia uzależnień, terapie pozafarmakologiczne uzupełniają oddziaływania farmakologiczne, nie mogą więc być traktowane jako alternatywne.”	ograniczona skuteczność w uzależnieniu od alkoholu”		nakierowana na redukcję spożycia alkoholu, trudno jest mówić o gradacji skuteczności. Skuteczność naltreksonu w zmniejszaniu chęci picia alkoholu jest kwestionowana.”	

Brak jest interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2014 r.

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

W analizie klinicznej wnioskodawcy, jako komparator dla preparatu nalmefen wskazano placebo stosowane w połączeniu z interwencją psychospołeczną (BRENDA), będącą ustandaryzowaną formą wsparcia pacjenta w przestrzeganiu zasad leczenia w połączeniu ze zrozumieniem problemu alkoholowego i empirycznym podejściem do chorego.

W Polsce model interwencji psychospołecznej BRENDA nie jest stosowany, jednakże z uwagi na uniwersalność tej formy terapii oraz uwzględnienie w niej elementów powszechnie stosowanych w praktyce klinicznej, zdaniem wnioskodawcy można założyć, iż uzyskane w badaniach wyniki będzie można odnieść do aktualnie stosowanych form wsparcia psychospołecznego.

Tabela 10. Schemat interwencji psychospołecznej w modelu BRENDA

<p>Ocena biopsychospołeczna (<i>Biopsychosocial evaluation</i>)</p>	<p>Wywiad mający na celu określenie ogólnego stanu psychofizycznego pacjenta. Struktura wywiadu nie jest ściśle usystematyzowana i może się różnić w zależności od terapeuty. W kontekście przebiegu i skuteczności leczenia szczególnie ważne są informacje na temat współistniejących chorób o podłożu psychicznym np. depresji czy zaburzeń lękowych, a także poziomu wsparcia, jakie otrzymuje uzależniony od otoczenia.</p>
<p>Przedstawienie pacjentowi wyników oceny (<i>Report to the patient on assessment</i>)</p>	<p>Przekazanie pacjentowi informacji na temat wyników przeprowadzonej oceny biopsychospołecznej. Dane literaturowe wskazują na skuteczność krótkiej interwencji, opartej na przekazaniu pacjentowi informacji zwrotnej po ocenie oraz ostrzeżeniu o negatywnych skutkach picia w przyszłości. Ważnym elementem jest uświadomienie pacjentowi istnienia problemu alkoholowego oraz przedstawienie negatywnych skutków zdrowotnych związanych z uzależnieniem.</p>
<p>Empatia (<i>Emphatic understanding of the patient's situation</i>)</p>	<p>Zrozumienie przez terapeutę problemów osoby uzależnionej i nawiązanie więzi powoduje, że pacjent pozytywnie postrzega oddziaływania terapeutyczne, co z kolei przekłada się na lepsze wyniki leczenia.</p>
<p>Wspólna identyfikacja potrzeb przez pacjenta i terapeutę (<i>Needs collaboratively identified by the patient and treatment provider</i>)</p>	<p>wyznaczenie potrzeb i celów leczenia nie tylko przez terapeutę, ale w wyniku porozumienia terapeuty z pacjentem. Badania wskazują na istotną pozytywną korelację satysfakcji z leczenia (której elementem jest uwzględnienie indywidualnych potrzeb pacjenta w trakcie terapii) z frekwencją na sesjach terapeutycznych.</p>
<p>Wskazanie, w jaki sposób pacjent ma osiągnąć postawione cele (<i>Direct advice to the patient on how to meet those needs</i>)</p>	<p>Szczególny nacisk położony jest na poświęcenie uwagi indywidualnym potrzebom pacjenta w czasie psychoterapii i stosowaniu przez pacjenta zapisanych leków. Istotne jest przedstawienie osobie uzależnionej wszystkich możliwych opcji terapeutycznych oraz indywidualne wybranie i wspólne omówienie najlepszej opcji.</p>
<p>Ocena reakcji pacjenta na poradę i dostosowanie terapii (<i>Assess reaction of the patient to advice and adjust as necessary for best care</i>)</p>	<p>Duże znaczenie ma stopień zmotywowania do leczenia oraz wyznaczenie celów zgodnych z potrzebami pacjenta i możliwych do osiągnięcia przez niego. Podejście takie zobowiązuje pacjenta do kontroli i odpowiedzialności za przebieg leczenia, a osiągnięcie nawet niewielkich celów jest czynnikiem motywującym do dalszej terapii. W przypadku niewystarczającej poprawy, leczenie należy możliwie szybko zmodyfikować i dostosować do stanu pacjenta.</p>

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, nalmefen stosuje się w celu redukcji spożycia alkoholu u dorosłych pacjentów uzależnionych od alkoholu, u których występuje wysoki poziom ryzyka picia związanych z pićm alkoholu, bez somatycznych objawów z odstawienia, niewymagających detoksykacji. Leki aktualnie dopuszczone do obrotu w Polsce, stosowane w terapii uzależnienia od alkoholu to akomprozat, naltrekson, disulfiram, jednakże wskazania rejestracyjne powyższych leków obejmują stosowanie u pacjentów, których celem terapeutycznym jest utrzymanie abstynencji, po wcześniejszej detoksykacji. Zdaniem wnioskodawcy, nalmefen nie będzie zastępował żadnego z dostępnych obecnie preparatów farmakologicznych, zatem nie mogą one stanowić właściwego komparatora dla ocenianej interwencji. Żaden w wymienionych preparatów nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych.

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Na podstawie przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono trzy przeglądy systematyczne dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania agonistów receptorów opioidowych, w tym nalmefenu.

Tabela 11. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania agonistów receptorów opioidowych w leczeniu uzależnienia od alkoholu

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Aubin 2013 <u>Źródła finansowania:</u> Lundbeck.	Cel: Identyfikacja nowych leków stosowanych u pacjentów uzależnionych od alkoholu, których celem terapeutycznym jest redukcja spożycia alkoholu. Synteza wyników: jakościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: grudzień 2001-listopad 2011	Populacja: Dorośli pacjenci z uzależnieniem od alkoholu; aktywnie pijący i pacjenci w okresie abstynencji Interwencja: topiramát, fluwoksamina, arypiprazol, flupentiksól, NLM, + interwencja psychospóeczna BRENDA Komparatory: placebo Punkty końcowe: wskaźnik abstynencji, całkowite dobowe spożycie alkoholu (TAC), dni z dużym spożyciem alkoholu (HDD) Metodyka: badania zaklasyfikowano do kategorii „abstynencja” jeśli pacjenci zostali poddani detoksykacji/ okresowej abstynencji. Badania u pacjentów pijących aktywnie zostały zaklasyfikowane jako „redukcja spożycia alkoholu” Inne: nie podano	Włączone badania: 38 (4 dla NLM) Kluczowe wyniki: NLM w porównaniu z PLC skutecznie wpływa na redukcję HDD. Wyniki analizy w podgrupie pacjentów z wysokim DRL wykazały istotne statystycznie korzyści kliniczne w porównaniu z PLC w odniesieniu do redukcji HDD i TAC.
Miller 2011 <u>Źródła</u>	Cel: Podsumowanie opublikowanych danych na temat	Populacja: Dorośli pacjenci uzależnieni od alkoholu zdiagnozowani	Włączone badania: 85 RCT (3 dla NLM) Kluczowe wnioski: Skuteczność leków

Redukcja spożycia alkoholu u dorosłych uzależnionych pacjentów

<p>finansowania: National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA)</p>	<p>farmakologicznego leczenia uzależnienia od alkoholu w monoterapii i w kombinacji z terapią psychospołeczną</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: styczeń 1960 - sierpień 2010</p>	<p>na podstawie wiarygodnych instrumentów klinicznych (np. DSM-IV, ICD 10).</p> <p>Interwencje: disulfiram, naltrekson, topiramata, sertralina, desipramina, nefadozon, nortrytilina, akamprozat, kwetiapina, baklofen, aripiprazol, NLM, ondansetron ± interwencja psychospołeczna</p> <p>Komparator: placebo</p> <p>Punkty końcowe: spożycie alkoholu</p> <p>Metodyka: RCT</p> <p>Inne: publikacje w języku angielskim</p>	<p>stosowanych w leczeniu uzależnienia od alkoholu jest umiarkowana. Leki na uzależnienie od alkoholu w połączeniu z psychoterapią lub krótką interwencją, mogą być skuteczne zarówno w podstawowej, jak i specjalistycznej opiece medycznej.</p>
<p>Rosner 2010</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> nie podano</p>	<p>Cel: określenie skuteczności i tolerancji antagonistów opioidowych w leczeniu uzależnienia od alkoholu.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: The Cochrane Group on Drugs and Alcohol (do września 2003 roku); Cochrane Controlled Trials Register (do 2001 roku), MEDLINE (1966 - listopad 2001), EMBASE (1980-grudzień 2001), CINHAL (1982 -listopad 2001)</p>	<p>Populacja: Dorośli pacjenci uzależnieni od alkoholu (badania, w których pacjenci uzależnieni od alkoholu stanowili >90% populacji),</p> <p>Interwencja: naltrekson, NLM, akamprozat, ± interwencja psychospołeczna</p> <p>Komparator: placebo</p> <p>Punkty końcowe: nie podano</p> <p>Metodyka: RCT</p> <p>Inne: nie podano</p>	<p>Włączone badania: 50 RCT (3 dla NLM)</p> <p>Kluczowe wnioski: Ze względu na małą liczbę badań dla NLM (3 RCT) nie uzyskano istotnych statystycznie różnic w porównaniu z PLC, w odniesieniu do skuteczności (zidentyfikowane badania były krótkoterminowymi pracami do 3 mies. oceniającymi różne dawki NLM przyjmowanego codziennie, a więc niezgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym).</p>

Analitycy AOTM przeprowadzili wyszukiwanie przeglądów systematycznych, w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo nalmefenu w porównaniu z dowolnym komparatorem, opublikowanych do 2013 r. w języku polskim lub angielskim, w medycznych bazach informacji naukowej: Cochrane, Embase, PubMed (słowa kluczowe dotyczące interwencji i populacji połączono operatorami Boole'a). Nie odnaleziono innych publikacji niż te, zamieszczone w analizie klinicznej Wnioskodawcy.

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

Zgodnie z metodyką analizy klinicznej wnioskodawcy, w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- Medline
- Embase
- Cochrane Library

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa nalmefenu przeszukano publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA (ang. European Medicines Agency), FDA (ang. Food and Drug Administration) oraz Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLW MiPB). Przeszukano odniesienia bibliograficzne, zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

W ocenie analityków Agencji zakres źródeł przeszukanych przez wnioskodawcę jest zgodny z wytycznymi AOTM i adekwatny do przedmiotu analizy. Nie pominięto istotnego zasobu informacji na temat badań oraz odniesieniami bibliograficznymi.

W strategii wyszukiwania wnioskodawcy nie stwierdzono błędów skutkujących poważnym ryzykiem pominięcia w przeglądzie badań spełniających kryteria włączenia. Strategię wyszukiwania wnioskodawcy uznano za wystarczająco czułą biorąc pod uwagę zastosowane hasła, sposób ich połączenia, uwzględnione bazy danych i przeszukane serwisy internetowe oraz zastosowane filtry. Zastosowane słowa kluczowe wraz z deskryptorami i sposobem ich połączenia zapewniają czułość odpowiednią do identyfikacji wszystkich prawidłowo zindeksowanych rekordów bazy bibliograficznej. Nie wykryto błędów w procesie wyszukiwania lub niezgodności opisu z faktycznym przebiegiem wyszukiwania. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone przez dwie niezależnie pracujące osoby. Wyniki wyszukiwania wskazują na przestrzeganie kryteriów włączenia i wykluczenia. W celu kontroli poprawności selekcji przeprowadzono wyszukiwanie własne Agencji obejmujące ten sam zakres danych, co wyszukiwanie wnioskodawcy poszerzone o przedział czasu od daty złożenia wniosku do dnia 6.06.2014 r. Wyszukiwanie własne przeprowadzone przez Agencję potwierdziło, że strategia zastosowana w analizie wnioskodawcy była wystarczająca do identyfikacji wszystkich badań, które powinny zostać uwzględnione w analizie do dnia złożenia wniosku. Nie zidentyfikowano badań bezzasadnie pominiętych. Analitycy Agencji nie zidentyfikowali badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego, a opublikowanych po dacie wpływu wniosku.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy w I etapie prac

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci uzależnieni od alkoholu, u których występuje wysoki poziom ryzyka picia (DRL, ang. <i>Drinking Risk Level</i> , wg kryteriów WHO: powyżej 60 g/dzień czystego alkoholu u mężczyzn, 40 g/dzień czystego alkoholu u kobiet), bez fizycznych objawów z odstawienia, niewymagających natychmiastowej detoksykacji, u których DRL utrzymuje się na	Do badań nie włączano pacjentów, u których średnie spożycie alkoholu w ciągu 4 tyg. przed badaniem było poniżej umiarkowanego ryzyka szkód wg WHO (≤ 40 g/dobę u mężczyzn i ≤ 20 g/dobę u kobiet), oraz u których stwierdzono ponad 14 dni abstynencji w okresie 4 tyg. poprzedzających badanie wstępne.	-

Redukcja spożycia alkoholu u dorosłych uzależnionych pacjentów

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	wysokim poziomie po dwóch tygodniach od wstępnej oceny		
Interwencja	NLM podawany doustnie w dawce 18 mg w razie potrzeby (każdego dnia, w którym pacjent przewiduje, że może być narażony na ryzyko wypicia alkoholu) w połączeniu z IP ukierunkowaną na przestrzeganie zasad leczenia i redukcję spożycia alkoholu.	-	-
Komparatory	████████████████████ ████████████████████ ████████████████████ ████████████████████	-	-
Punkty końcowe	<p>Analiza skuteczności</p> <ul style="list-style-type: none"> • Redukcja liczby dni z dużym spożyciem alkoholu (HDD), • redukcja całkowitego dobowego spożycia alkoholu (TAC), • aktywność enzymów wątrobowych (ALAT, GGT), • odpowiedź na leczenie określona zmniejszeniem ryzyka szkód związanych ze spożywaniem alkoholu (DRLR, <i>Drinking risk level response</i>), • ocena nasilenia choroby (CGI-S), • ocena ogólnego stanu zdrowia (CGI-I), • jakość życia, <p>Analiza bezpieczeństwa</p> <ul style="list-style-type: none"> • działania niepożądane (ogółem, ciężkie), • utrata z badania (ogółem, z powodu działań niepożądanych). 	-	-
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • randomizowane z zaślepieniem lub bez zaślepienia, • przeprowadzone w schemacie grup równoległych lub w grupach naprzemiennych pod warunkiem, że w badaniu przedstawiono dane z fazy przed pierwszą zmianą krzyżową. <p>Uwzględniono również wyniki analiz retrospektywnych (post-</p>	<p>Za niespełniające kryteriów włączenia do analizy klinicznej uznawano badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • opublikowane wyłącznie w postaci abstraktów lub doniesień konferencyjnych, • uwzględniające pacjentów z somatycznymi objawami odstawienia i/lub wymagających detoksykacji w chwili kwalifikacji do badania, • dotyczące pacjentów z 	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<i>hoc</i>) do badań włączonych, o ile prezentowano w nich dane dla punktów końcowych ocenianych w niniejszej analizie.	istotnymi chorobami psychicznymi lub uzależnionymi od innych substancji.	
Inne kryteria	Badania opublikowane w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim, Badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, w przypadku ich braku również raporty z badań klinicznych	-	-

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

[REDAKOWANE]

Do przeglądu systematycznego włączono badania ESENSE 1, ESENSE 2 i SENSE, w których populację stanowili pacjenci, z co najmniej umiarkowanym DRL jednakże dla każdej z prac przedstawiono również wyniki analizy *post hoc* w podgrupie pacjentów, z co najmniej wysokim DRL, a więc odpowiadającej populacji docelowej.

W odnalezionych badaniach nalmefen (NLM) stosowany był w połączeniu z interwencją psychospołeczną (IP) BRENDA, będącą ustandaryzowaną formą wsparcia pacjenta w przestrzeganiu zasad leczenia w połączeniu ze zrozumieniem problemu alkoholowego i empirycznym podejściem do chorego. Grupę kontrolną stanowili pacjenci, którzy otrzymywali placebo (PLC) w połączeniu z analogiczną IP. W analizie klinicznej wnioskodawcy zaprezentowano zarówno wyniki uzyskane w populacji całkowitej, jak i w podgrupie pacjentów z wysokim i bardzo wysokim DRL, jednak wnioski dotyczące skuteczności klinicznej NLM rozpatrywane są w dokumencie wyłącznie w odniesieniu do populacji docelowej.

Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

Tabela 13. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>ESENSE 1</p> <p><u>Mann 2013</u> van den Brink 2013a van den Brink 2013b Francois 2013 Sinclair 2013a Sinclair 2013b van den Brink 2013d</p> <p>Źródło finansowania: H. Lundbeck A/S</p> <p>Ocena w skali Jadad: 5/5</p>	<p>Typ badania: Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie przeprowadzone w układzie grup równoległych</p> <p>Hipoteza badawcza: superiority.</p> <p>Okres obserwacji: 24 tyg. podstawowa faza badania + 4 tyg. faza <i>run out</i> (ocena efektu odstawienia leku), podczas której pacjenci z grupy NLM byli randomizowani do grupy PLC lub NLM, z kolei pacjenci z grupy PLC kontynuowali dotychczasową terapię.</p> <p>Cel badania: ocena skuteczności i bezpieczeństwa NLM w porównaniu z PLC, stosowanych w razie potrzeby, w celu redukcji ilości spożywanego alkoholu, u pacjentów uzależnionych od alkoholu.</p>	<p>Interwencja badana: NLM (18 mg p.r.n.) na 1–2 h przed planowanym spożyciem alkoholu, dawka maksymalna 18 mg/dobę.</p> <p>Wszyscy pacjenci byli poddani interwencji psychospołecznej BRENDA.</p> <p>Interwencja kontrolna: PLC (p.r.n.) na 1–2 h przed planowanym spożyciem alkoholu.</p> <p>Wszyscy pacjenci byli poddani interwencji psychospołecznej BRENDA</p>	<p>Kryteria włączenia: 1) Wiek ≥ 18 r.z.; 2) Pierwotnie zdiagnozowane uzależnienie od alkoholu (wg DSM IV TR określone przy pomocy testu MINI); 3) stężenie alkoholu we krwi podczas pierwszej wizyty $< 0,02\%$.</p> <p>Kryteria wykluczenia: 1) HDD < 6 (zdefiniowany jako dzień, w którym ilość spożywanego alkoholu ≥ 60 g u mężczyzn i ≥ 40 g u kobiet) w okresie 4 tyg. poprzedzających badanie; 2) Średnie spożycie alkoholu poniżej poziomu umiarkowanego ryzyka szkód związanego ze spożywaniem alkoholu zgodnie z WHO (≤ 40 g alkoholu/dobę u mężczyzn i ≤ 20 g alkoholu/dobę u kobiet) w okresie 4 tyg. poprzedzających badanie; 3) Ponad 14 dni abstynencji w okresie 4 tygodni poprzedzających badanie wstępne; 4) konieczność przeprowadzenia detoksykacji wspartej farmakoterapią (wynik CIWA-Ar ≥ 10 pkt.); 4) Poziom AST i/lub ALAT ponad trzykrotnie przekraczający normę; 5) Zaburzenia psychiczne zgodnie z klasyfikacją DSM IV (oś I), inne niż uzależnienie od alkoholu czy od nikotyny 6) Antyspołeczne zaburzenie osobowości zgodnie z klasyfikacją DSM IV (ocenione na podstawie MINI); 7) Leczenie agonistami receptorów opioidowych w okresie 1 tygodnia poprzedzającego badanie wstępne.</p> <p>Liczebność grup:</p>	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zmiana HDD po 6 mies. w stosunku do wartości początkowej, - zmiana TAC po 6 mies. w stosunku do wartości początkowej. <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - poziom aminotransferazy alaninowej (ALAT) w 6 mies. badania, - poziom gamma-glutamylotranspeptydazy (GGT) w 6 mies. badania, - odpowiedź na leczenie określona zmianą poziomu ryzyka spożywania alkoholu (u pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem – redukcja, co najmniej do poziomu średniego, u pacjentów z wysokim lub średnim ryzykiem – redukcja co najmniej do poziomu niskiego) w 6 miesiącu badania, - ocena nasilenia choroby (CGI-S) w 6 mies. badania, - ocena ogólnego stanu zdrowia (CGI-I) w 6 mies. badania.

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			Grupa NLM + IP: 306 Grupa PLC + IP: 298	
<p>ESENSE 2 <u>Gual 2013</u> van den Brink 2012 van den Brink 2013b Francois 2013 Sinclair 2013a van den Brink 2013e Sinclair 2013b</p> <p>Źródło finansowania: H. Lundbeck A/S</p> <p>Ocena w skali Jadad: 5/5</p>	<p>Typ badania: randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie przeprowadzone w układzie grup równoległych.</p> <p>Hipoteza badawcza: <i>superiority</i>.</p> <p>Okres obserwacji: 24 tyg. podstawowa faza badania + 4 tyg. okres <i>run out</i> (ocena efektu odstawienia leku), podczas której pacjenci z grupy NLM byli randomizowani do grupy PLC lub NLM, z kolei pacjenci z grupy PLC kontynuowali dotychczasową terapię.</p> <p>Cel badania: ocena skuteczności i bezpieczeństwa NLM w porównaniu z PLC, stosowanych w razie potrzeby, w celu redukcji ilości spożywanego alkoholu, u pacjentów uzależnionych od alkoholu.</p>	<p>Interwencja badana: NLM (18 mg p.r.n.) na 1–2 h przed planowanym spożyciem alkoholu, dawka maksymalna 18 mg/dobę. Wszyscy pacjenci byli poddani interwencji psychospołecznej BRENDA.</p> <p>Interwencja kontrolna: PLC (p.r.n.) na 1–2 h przed planowanym spożyciem alkoholu. Wszyscy pacjenci byli poddani interwencji psychospołecznej BRENDA.</p>	<p>Kryteria włączenia: 1) Wiek ≥ 18 r.ż.; 2) Pierwotna diagnoza uzależnienia od alkoholu (wg DSM IV TR określone przy pomocy testu MINI); 3) stężenie alkoholu we krwi podczas pierwszej wizyty $< 0,02\%$.</p> <p>Kryteria wykluczenia: 1) HDD < 6 (zdefiniowane, jako dzień, którym ilość spożywanego alkoholu ≥ 60 g u mężczyzn i ≥ 40 g u kobiet) w ciągu 4 tyg. poprzedzających badanie; 2) Średnie spożycie alkoholu poniżej poziomu umiarkowanego ryzyka szkód związanych ze spożywaniem alkoholu wg WHO (≤ 40 g/dobę u mężczyzn i ≤ 20 g/dobę u kobiet) w ciągu 4 tyg. poprzedzających badanie; 3) Ponad 14 dni abstynencji w okresie 4 tygodni poprzedzających badanie wstępne; 4) konieczność przeprowadzenia detoksykacji wspartej farmakoterapią (wyniki CIWA-Ar ≥ 10 pkt.); 4) Poziom AST i/lub ALAT trzykrotnie przekraczający normę; 5) Zaburzenia psychiczne zgodnie z klasyfikacją DSM IV (oś I), inne niż uzależnienie od alkoholu i</p>	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe: - zmiana HDD po 6 mies. w stosunku do wartości początkowej - zmiana TAC po 6 mies. w stosunku do wartości początkowej.</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe: - poziom aminotransferazy alaninowej (ALAT) w 6 mies. badania, - poziom gamma-glutamylotranspeptydazy (GGT) w 6 mies. badania, - odpowiedź na leczenie określona zmianą poziomu ryzyka spożywania alkoholu (u pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem redukcji, co najmniej do poziomu średniego, u pacjentów z wysokim lub średnim ryzykiem redukcja co najmniej do poziomu niskiego) w 6 miesiącu badania, - ocena nasilenia choroby (CGI-S) w 6 mies. badania, - ocena ogólnego stanu zdrowia (CGI-I) w 6 mies. badania.</p>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			uzależnienie od nikotyny; 6) Antyspołeczne zaburzenie osobowości zgodnie z klasyfikacją DSM-IV oś II (ocenione na podstawie MINI); 7) Leczenie agonistami receptorów opioidowych w okresie 1 tygodnia poprzedzającego badanie wstępne. <u>Liczebność grup:</u> Grupa NLM + IP: 358 Grupa PLC + IP: 360	
<p>SENSE NCT00811941 van den Brink 2013c Sinclair 2013b</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> H. Lundbeck A/S</p> <p><u>Ocena w skali Jadad:</u> 3/5</p>	<p><u>Typ badania:</u> randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie przeprowadzone w układzie grup równoległych</p> <p><u>Hipoteza badawcza:</u> brak danych</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 52 tyg.</p> <p><u>Cel badania:</u> ocena skuteczności, długoterminowego bezpieczeństwa i tolerancji nalmefenu w porównaniu z PLC, stosowanego w razie potrzeby, u pacjentów uzależnionych od alkoholu.</p>	<p><u>Interwencja badana:</u> NLM (18 mg p.r.n.) Wszyscy pacjenci byli poddani interwencji psychospołecznej BRENDA.</p> <p><u>Interwencja kontrolna:</u> PLC (p.r.n.) Wszyscy pacjenci byli poddani interwencji psychospołecznej BRENDA.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> 1) Wiek \geq 18 r.ż.; 2) Uzależnienie od alkoholu wg DSM IV (określone przy pomocy testu MINI); 3) \geq 6 dni ciężkiego picia w ciągu 4 tygodni poprzedzających pierwszą wizytę.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> 1) Poważne zaburzenia psychiatryczne lub antyspołeczne zaburzenie osobowości; 2) Podwyższone ryzyko popełnienia samobójstwa określone przy pomocy testu MINI; 3) <i>Delirium tremens</i> lub drgawki towarzyszące syndromowi odstawienia w wywiadzie; 4) Leczenie disulfiramiem, akamprozatem, topiramatem, nalteksonem, carbimidem lub jakimkolwiek antagonistą receptorów opioidowych w okresie 3 miesięcy poprzedzających wizytę wstępną; 5) Ciąża lub okres karmienia piersią.</p> <p><u>Liczebność grup:</u> Grupa NLM + IP: 509 Grupa PLC + IP: 166</p>	<p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - liczba pacjentów, u których zaobserwowano działania niepożądane po 12 mies. (w tym ciężkie), - odsetek pacjentów przerywających leczenie ze względu na brak tolerancji leczenia po 12 mies., - zmiana średniej HDD po 6 mies. w stosunku do wartości początkowej, - zmiana średniej TAC po 6 mies. w stosunku do wartości początkowej. <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - poziom aminotransferazy alaninowej (ALAT) w 6 i 12 mies. badania, - poziom gamma-glutamylotranspeptydazy (GGT) w 6 i 12 mies. badania, - odpowiedź na leczenie określona zmianą poziomu ryzyka spożywania alkoholu (u pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem redukcji, co najmniej do poziomu średniego, u pacjentów z wysokim lub średnim ryzykiem redukcja co najmniej do poziomu niskiego) w 6 i 13 miesiącu badania, - zmiana średniej HDD po 13 mies. w

Redukcja spożycia alkoholu u dorosłych uzależnionych pacjentów

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
				stosunku do wartości początkowej, - zmiana średniej TAC po 13 mies. w stosunku do wartości początkowej, - zmiana oceny nasilenia choroby (CGI-S) po 6 i 12 mies. badania w stosunku do oceny początkowej, - zmiana oceny ogólnego stanu zdrowia (CGI-I) w 6 i 12 mies. badania.

Tabela 14. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Punkt końcowy	Definicja
HDD (<i>Heavy Drinking Days</i>)	Dni z dużym spożyciem alkoholu, w których ilość spożytego alkoholu wynosiła ≥ 60 g u mężczyzn i ≥ 40 g u kobiet.
TAC (<i>Total Alcohol Consumption</i>)	Całkowite dobowe spożycie alkoholu
ALAT	Aminotransferaza alaninowa - enzym wątrobowy
GGT	γ -glutamylotranspeptydaza - enzym wątrobowy
Nasilenie choroby wg skali CGI-S (<i>Clinical Global Impression – Severity of Illness</i>)	Skala służąca do oceny nasilenia choroby (objawów chorobowych). Skala od 0–7 pkt., gdzie: 0 – pacjent nieoceniony; 1 – pacjent zdrowy; 7 – pacjent najciężej chory
Ocena stanu zdrowia wg skali CGI-I (<i>Clinical Global Impression – Global Improvement</i>)	Skala służąca do oceny poprawy bądź pogorszenia stanu zdrowia pacjenta w porównaniu ze stanem z okresu wyjściowego. Skala od 1–7, gdzie: 0 – pacjent nieoceniony; 1 – bardzo duża poprawa; 4 – brak zmian; 7 – bardzo duże pogorszenie.
Odpowiedź na leczenie	Odpowiedź na leczenie określona redukcją poziomu ryzyka szkód związanych ze spożywaniem alkoholu (z bardzo wysokiego – do co najmniej średniego, z wysokiego lub średniego do co najmniej niskiego).
Jakość życia	Ocena jakości życia została przeprowadzona dla podgrupy pacjentów, z co najmniej wysokim DRL po 24 tygodniach obserwacji. W tym celu wykorzystano następujące narzędzia: kwestionariusz SF-36 (komponenty dotyczącej zdrowia psychicznego), kwestionariusz EQ-5D

Redukcja spożycia alkoholu u dorosłych uzależnionych pacjentów

	oraz kwestionariusz DrInC-2R .	
	SF-36 MCS (<i>Short Form Health Survey – Mental Component Score</i>)	Kwestionariusz oceny jakości życia, subiektywna ocena stanu zdrowia pacjenta. Komponenta dotycząca zdrowia psychicznego dotyczy oceny czterech aspektów: witalność, zdrowie psychiczne, zdrowie emocjonalne, funkcjonowanie w społeczeństwie.
	EQ-5D (<i>EuroQol-5 Dimension Self-Reported Questionnaire Score</i>)	Kwestionariusz oceny jakości życia, dotyczący pięciu stanów zdrowia: mobilność, samodzielność, codzienna aktywność, ból / dyskomfort, niepokój / depresja. Każda z domen posiada 3 poziomy (brak problemów, pewne problemy, duże problemy), na podstawie których definiuje się 243 stany chorobowe. Wynik może być również przedstawiony na podstawie skali VAS (Visual Analogue Scale).
	DrInC-2R (<i>Drinker Inventory of Consequences</i>)	Test oceniający konsekwencje picia alkoholu, składa się z 50 pytań, punktowanych w skali 0–3 pkt.

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego, zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych, była oceniana przy wykorzystaniu skali Jadad. Brano pod uwagę opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania nota sumaryczna wynosiła 5 punktów.

Wszystkie badania uwzględnione w analizie klinicznej wnioskodawcy zostały zaprojektowane, jako randomizowane (typ IIA wg AOTM), podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe próby kliniczne w układzie grup równoległych. W dwóch badaniach (ESENSE 1 i ESENSE 2) kod randomizacji został wygenerowany komputerowo z wykorzystaniem metody bloków permutowanych, a ukrycie kodu alokacji było zachowane (dwa zestawy zalakowanych kopert przechowywanych przez sponsora oraz badacza lub farmaceutę). W pracy SENSE nie podano informacji o zastosowanej metodzie randomizacji, jak również o ukryciu kodu alokacji. W żadnym z badań nie przeprowadzono stratyfikacji ze względu na poziom ryzyka szkód związanych ze spożywaniem alkoholu przed badaniem, przeprowadzono natomiast analizę *post-hoc*, w której uwzględniono pacjentów, z co najmniej wysokim ryzykiem szkód utrzymującym się zarówno podczas skriningu, jak i w dniu randomizacji. Wszystkie badania opisano, jako podwójnie zaślepienie, przy czym w pracach ESENSE 1 i ESENSE 2 zastosowano zaślepienie pacjentów, badaczy, personelu oraz sponsorów, a sposób zaślepienia rodzaju otrzymywanej interwencji uznano za prawidłowy. Z kolei w badaniu SENSE zaślepienie zastosowano w stosunku do pacjenta i badacza, nie podano natomiast informacji na temat zastosowanej metody. We wszystkich pracach przedstawiono pełną informację na temat liczby pacjentów utraconych z badania wraz z podaniem przyczyn. Jakość metodologiczną badań ESENSE 1 i 2 oceniono na 5 punktów w skali Jadad, natomiast jakość badania SENSE została oceniona na 3 punkty w skali Jadad. Dane dotyczące badania SENSE pochodzą z rejestru badań i mogą być niepełne, stąd w tym przypadku ocena jakości może być obarczona błędem (zaniżona). Siłę dowodów naukowych oceniono przy pomocy skali GRADE – korzystając z programu GradePro.

Tabela 15. Ocena jakościowa zakwalifikowanych badań

		ESENSE 1	ESENSE 2	SENSE
Typ i podtyp badania (wg AOTM)		IIA	IIA	IIA
Hipoteza badawcza		superiority	superiority	brak danych
Randomizacja		Metoda permutowanych bloków	Metoda bloków permutowanych	Tak (brak opisu metody)
Ukrycie kodu randomizacji		Prawidłowe	Prawidłowe	Brak opisu
Zaślepienie		Podwójne zaślepienie (pacjenci, badacze, personel i sponsor)	Podwójne zaślepienie (pacjenci, badacze, personel i sponsor)	Podwójne zaślepienie (brak opisu metody)
Utrata pacjentów z badania	Wykluczenie z analizy: n (%) - pacjenci, którzy nie udokumentowali przyjęcia leku:	PLC: 2/298 (1%) NLM: 4/306 (1%)	PLC: 23/360 (6%) NLM: 17/358 (5%)	PLC: 2/166 (1%) NLM: 8/509 (2%)
	Utrata z badania (ogółem)	PLC: 91/296 (31%) NLM: 160/302 (53%)	PLC: 127/337 (38%) NLM: 140/341 (41%)	PLC: 52/164 (32%) NLM: 191/501 (38%)
Ocena w skali Jadad		5/5	5/5	3/5

Ograniczenia w analizie klinicznej wskazane przez wnioskodawcę:

Wyniki analizy klinicznej zostały oparte o dane z podgrupy pacjentów wyodrębnionych *post hoc*. Pomimo iż w badaniach nie została przedstawiona kalkulacja wielkości próby dla tak wyodrębnionej podgrupy, to

podejście takie zostało przyjęte i zatwierdzone przez Naukową Grupę Doradczą EMA, której opinia została przedstawiona w Europejskim Publicznym Sprawozdaniu Oceniającym (EPAR) dla nalmefenu.

We wszystkich włączonych do analizy badaniach stwierdzono stosunkowo dużą utratę pacjentów z okresu obserwacji, która spowodowała konieczność imputacji brakujących danych.

Wyniki badania SENSE zostały przedstawione w oparciu o raport opublikowany na stronie clinicaltrials.gov oraz doniesienia konferencyjne, gdyż dotychczas nie ukazała się publikacja tej pracy w postaci pełnotekstowego artykułu.

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Wyniki badań przedstawione zostały w postaci tabelarycznej oraz w formie opisowej. Przeprowadzona została również ilościowa synteza wyników.

W ramach analizy przeprowadzono ocenę heterogeniczności klinicznej i metodycznej pomiędzy badaniami włączonymi do analizy klinicznej wnioskodawcy. Badania analizowano pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji, punktów końcowych i metodyki.

W ramach analizy przeprowadzono kumulację ilościową (metaanaliza) wyników randomizowanych badań klinicznych dla parametrów dychotomicznych, głównie w odniesieniu do okresu obserwacji oraz różnic w charakterystykach pacjentów. Analiza heterogeniczności wykazała, że badania odnalezione w toku systematycznego przeszukania baz danych i włączone do analizy klinicznej są jednorodne.

Zmienne dychotomiczne zaprezentowano w postaci parametrów względnych (OR lub RR) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH), a dla zmiennych ciągłych w postaci średniej różnicy (MD). Przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania, wyrażone w postaci wartości p. W pierwszej kolejności korzystano z danych obejmujących populację ITT, a w sytuacji ich braku korzystano z innych dostępnych wyników. Dane ciągłe z grup badanych i kontrolnych prezentowano w postaci zmian wyrażonych za pomocą wartości średniej wraz z podaną przez autorów badania miarą rozrzutu (SE lub SD), a w przypadku ich braku korzystano z wartości końcowych. Mediany prezentowano wyłącznie, gdy w publikacji nie przedstawiono wartości średnich. We wszystkich przypadkach wyniki dla różnic pomiędzy grupami przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności. Za akceptowalną wartość poziomu istotności statystycznej przyjęto 0,05 ($p \leq 0,05$).

Z uwagi na stosunkowo dużą utratę pacjentów z okresu obserwacji, w badaniach ESENSE 1 i ESENSE 2 przeprowadzono analizę wrażliwości uwzględniającą różne metody imputacji brakujących danych.

Nie stwierdzono błędów w obliczeniach oraz ekstrakcji przedstawionych danych.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007/2010,

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę:

W niektórych przypadkach konieczne było dokonanie przeliczeń wyników podanych przez autorów badań na wartości imputowane do metaanaliz (np. z SE na SD). Nie można przy tym wykluczyć, że w trakcie tych obliczeń uzyskano wartości nieznacznie różniące się od wartości rzeczywistych.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Do analizy klinicznej włączono 3 badania RCT (ESENSE 1, ESENSE 2, SENSE). Wyniki dotyczące skuteczności analizowano uwzględniając wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku oraz u których oceniono przynajmniej jeden istotny punkt końcowy dotyczący spożycia alkoholu (*full-analysis set*), a w badaniu SENSE dodatkowo z co najmniej umiarkowanym ryzykiem picia wg WHO na początku badania.

W wynikach skuteczności klinicznej uwzględniono następujące oceniane punkty końcowe:

- liczba dni z dużym spożyciem alkoholu (HDD);
- całkowite dobowe spożycie alkoholu (TAC);

- aktywność enzymów wątrobowych;
- liczba dni bez spożycia alkoholu;
- odpowiedź na leczenie;
- nasilenie choroby wg skali CGI-S;
- ocena stanu zdrowia wg skali CGI-I;
- jakość życia.

Liczba dni z dużym spożyciem alkoholu (HDD)

HDD definiowano jak dzień, w którym ilość spożytego alkoholu wynosiła ≥ 60 g u mężczyzn i ≥ 40 g u kobiet. Zmiana liczby HDD analizowana była w badaniach ESENSE 1 i ESENSE 2 po 24 tygodniach, z kolei w badaniu SENSE zarówno po 24, jak i po 52 tygodniach.

Tabela 16. Wyniki porównania NLM + IP vs PLC + IP w odniesieniu do zmiany HDD [dni]

Badanie	OB. [tyg.]	NLM + IP		PLC + IP		MD/WMD ^a [95% CI]	p ^b
		N	średnia (SE)	N	średnia (SE)		
Populacja ogólna							
ESENSE 1	24	152	-11,20 (0,60)	213	-8,90 (0,60)	-2,30 [-3,80; -0,80]	0,0021
ESENSE 2	24	212	-12,30 (0,50)	229	-10,60 (0,50)	-1,70 [-3,10; -0,40]	0,012
SENSE	24	320	-9,80 (0,35)	110	-8,92 (0,56)	-0,88 [-2,10; 0,35]	0,160
Metaanaliza	24	684	x	552	x	-1,48 [-2,28; -0,68]	0,0003
SENSE	52	258	-10,53 (0,37)	97	-8,96 (0,58)	-1,57 [-2,85; -0,29]	0,017
Podgrupa z co najmniej wysokim DRL							
ESENSE 1	24	85	-11,60 (1,0)	114	-8,00 (1,0)	-3,70 [-5,90; -1,50]	0,001
ESENSE 2	24	103	-12,90 (0,90)	111	-10,20 (0,90)	-2,70 [-5,00; -0,30]	0,0253
Metaanaliza	24	188	x	225	x	-3,15 [-5,00; -1,29]	0,0009
SENSE	52	78	-14,10	29	-8,20	-3,60 [-6,50; -0,70]	0,016
Metaanaliza	24–52	266	x	254	x	-3,28 [-4,84; -1,72]	<0,0001

a) dla metaanaliz podawano wynik WMD (średnia ważona różnica)

b) wartość parametru p dla badania ESENSE 1, ESENSE 2, SENSE została podana przez autorów publikacji. Wartość parametru p dla wyników metaanalizy pochodzi z analizy klinicznej wnioskodawcy

Metaanaliza wszystkich trzech badań włączonych do analizy wykazała, że NLM w połączeniu z IP istotnie statystycznie przyczynia się do redukcji HDD w porównaniu z PLC + IP po 24 tygodniach obserwacji. Podobny rezultat uzyskano w dłuższym 52-tygodniowym okresie obserwacji.

Efekt terapeutyczny w populacji *post hoc* pacjentów, z co najmniej wysokim DRL był ponad dwukrotnie większy niż w populacji całkowitej. Metaanaliza wykazała istotną statystycznie redukcję HDD w grupie pacjentów otrzymujących NLM + IP w porównaniu z grupą stosującą PLC + IP zarówno w 24-tygodniowym, jak również w dłuższym 52-tygodniowym okresie obserwacji.

Analiza wrażliwości przeprowadzona w pracach ESENSE 1 i ESENSE 2 potwierdziła rezultaty uzyskane w analizie głównej.

Całkowite dobowe spożycie alkoholu (TAC)

Zmiana TAC analizowana była w badaniach ESENSE 1 i ESENSE 2 po 24 tygodniach, z kolei w badaniu SENSE zarówno po 24, jak i po 52 tygodniach obserwacji.

Tabela 17. Wyniki porównania NLM + IP vs PLC + IP w odniesieniu do zmiany TAC [g/dobę]

Badanie	OB. [tyg.]	NLM + IP		PLC + IP		MD/WMD ^a [95% CI]	p ^b
		N	średnia (SE)	N	średnia (SE)		
Populacja ogólna							
ESENSE 1	24	152	-50,70 (2,40)	213	-39,70 (2,20)	-11,00 [-16,80; -5,10]	0,0003
ESENSE 2	24	212	-59,00 (2,90)	229	-54,10 (2,20)	-4,90 [-10,60; 0,70]	0,088
SENSE	24	320	-49,05 (1,64)	110	-45,58 (2,61)	-3,47 [-9,17; 2,23]	0,232
Metaanaliza	24	684	x	552	x	-6,30 [-9,95; -2,66]	0,0007
SENSE	52	258	-52,80(1,76)	97	-46,33 (2,73)	-6,47 [-12,53; -0,42]	0,036
Podgrupa z co najmniej wysokim DRL							
ESENSE 1	24	85	-58,30 (4,10)	114	-40,00 (3,90)	-18,30 [-26,90; -9,70]	0,0001
ESENSE 2	24	103	-70,40 (4,00)	111	-60,10 (4,00)	-10,30 [-20,20; -0,50]	0,0404
Metaanaliza	24	188	x	225	x	-14,30 [-22,14; -6,46]	0,0004
SENSE	52	78	-76,30	29	-53,80	-17,30 [-30,90; -3,80]	0,013
Metaanaliza	24–52	266	x	254	x	-15,05 [-21,84; -8,26]	<0,0001

a) dla metaanaliz podawano wynik WMD (średnia ważona różnica)

b) wartość parametru p dla badania ESENSE 1, ESENSE 2, SENSE została podana przez autorów publikacji. Wartość parametru p dla wyników metaanalizy pochodzi z analizy klinicznej wnioskodawcy

Metaanaliza wyników dla populacji ogólnej i podgrupy pacjentów, z co najmniej wysokim DRL, wykazała istotnie statystyczną redukcję TAC na korzyść NLM +IP w porównaniu do PLC + PLC, zarówno w 24 jak i 52-tygodniowym okresie obserwacji. W badaniu SENSE (populacja ogólna) nie wykazano istotnych statystycznie różnic po krótszym 24-tygodniowym okresie obserwacji, natomiast w dłuższym horyzoncie czasowym, odnotowano różnicę na korzyść NLP + IP.

W podgrupie pacjentów, z co najmniej wysokim DRL obserwowany efekt terapeutyczny był zdecydowanie większy niż w populacji całkowitej.

Analiza wrażliwości przeprowadzona w pracach ESENSE 1 i ESENSE 2 potwierdziła wyniki uzyskane w analizie głównej.

Aktywność enzymów wątrobowych (ALAT i GGT)

Aktywność enzymów wątrobowych ALAT i GGT oceniano w badaniach ESENSE 1 i ESENSE 2 po 24 tygodniach, natomiast w badaniu SENSE zarówno po 24, jak i po 52 tygodniach.

Tabela 18. Wyniki porównania NLM + IP vs PLC + IP w odniesieniu do zmiany aktywności ALAT [IU/l]

Badanie	OB. [tyg.]	NLM + IP		PLC + IP		Stosunek względem PLC [95% CI]	p
		N	średnia ^a	N	średnia ^a		
Populacja ogólna							

Redukcja spożycia alkoholu u dorosłych uzależnionych pacjentów

ESENSE 1	24	158	25,40	209	28,10	0,90 [0,84; 0,98]	0,0109
ESENSE 2	24	205	25,0	222	27,2	0,92 [0,84; 1,00]	<u>0,049</u>
SENSE	24	318	25,6 (56,7) ^b	108	25,8 (52,4)	0,99 [0,90; 1,10]	0,916
SENSE	52	259	24,6 (58,5) ^b	97	27,8 (55,6)	0,88 [0,79; 0,99]	0,037
Podgrupa z co najmniej wysokim DRL							
ESENSE 1	24	87	24,7	110	29,6	0,83 [0,75; 0,93]	0,001
ESENSE 2	24	100	26,8	108	31,5	0,85 [0,75; 0,96]	0,010
SENSE	52	82	24,9	29	28,7	0,87 [0,70; 1,07]	0,1853

a) Skorygowana średnia geometryczna.

b) Średnia geometryczna (współczynnik zmienności).

W populacji pacjentów, z co najmniej wysokim DRL wyniki były zbliżone do tych uzyskanych w populacji całkowitej. Wyniki badań ESENSE 1 i ESENSE 2 wskazują na istotny statystycznie spadek aktywności ALAT w grupie NLM + IP względem PLC + IP, zarówno w populacji ogólnej i populacji pacjentów, z co najmniej wysokim DRL, w odniesieniu do 24 i 52-tygodniowego czasu obserwacji. W badaniu SENSE nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla populacji całkowitej w 24-tygodniowym horyzoncie czasowym, z kolei dla populacji pacjentów, z co najmniej wysokim DRL, analogiczna sytuacja wystąpiła w 52-tygodniowym okresie obserwacji.

Tabela 19. Wyniki porównania NLM + IP vs PLC + IP w odniesieniu do zmiany aktywności GGT [IU/l]

Badanie	OB. [tyg.]	NLM + IP		PLC + IP		Stosunek względem PLC [95% CI]	p
		N	średnia ^a	N	średnia ^a		
Populacja ogólna							
ESENSE 1	24	158	40,30	211	45,70	0,80 [0,80; 0,97]	0,0094
ESENSE 2	24	207	43,4	224	45,0	0,96 [0,86; 1,08]	0,529
SENSE	24	319	32,2 (71,1) ^b	108	34,5 (63,5) ^b	0,93 [0,83; 1,05]	0,273
SENSE	52	259	32,0 (80,6) ^b	98	41,3 (76,2) ^b	0,78 [0,67; 0,90]	0,001
Podgrupa z co najmniej wysokim DRL							
ESENSE 1	24	87	39,5	112	53,9	0,73 [0,64; 0,84]	<0,001
ESENSE 2	24	100	47,3	108	52,4	0,90 [0,76; 1,07]	0,244
SENSE	52	82	36,2	30	52,4	0,69 [0,53; 0,90]	0,0062

a) Skorygowana średnia geometryczna.

b) Średnia geometryczna (współczynnik zmienności).

W populacji całkowitej w badaniu ESENSE 1 stosunek wartości GGT w grupie NLM + IP względem PLC + IP był istotnie statystycznie niższy po 24-tygodniach obserwacji, z kolei w badaniu ESENSE 2 nie wykazano istotnych statystycznie różnic. W badaniu SENSE stosunek wartości GGT w grupie NLM względem PLC był istotnie niższy w dłuższym 52-tygodniowym okresie obserwacji, podczas gdy po 24 tygodniach różnica nie była istotna statystycznie.

W populacji pacjentów, z co najmniej wysokim DRL, stosunek wartości GGT w grupie NLM + IP względem PLC + IP był istotnie statystycznie niższy po 24-tygodniach obserwacji w badaniu ESENSE1, z kolei w badaniu ESENSE 2 nie uzyskano istotnych statystycznie różnic.

Liczba dni bez spożycia alkoholu

Liczba dni bez spożycia alkoholu raportowana była w badaniu ESENSE 2 dla populacji całkowitej po 24 tygodniach obserwacji. Z kolei w przypadku podgrupy pacjentów, z co najmniej wysokim DRL dostępny był wyłącznie wynik skumulowany z badań ESENSE 1 i ESENSE 2.

Tabela 20. Wyniki porównania NLM + IP vs PLC + IP w odniesieniu do liczby dni bez spożycia alkoholu

Badanie	OB.	NLM + IP	PLC + IP	MD [95% CI]	p
---------	-----	----------	----------	-------------	---

Redukcja spożycia alkoholu u dorosłych uzależnionych pacjentów

	[tyg.]	N	Wartość końcowa [średnia (SE)]	N	Wartość końcowa [średnia (SE)]		
Populacja ogólna							
ESENSE 2	24	212	14,70 (0,80)	229	14,70 (0,70)	0,00 [-2,08; 2,08] ^b	bd
Podgrupa z co najmniej wysokim DRL							
ESENSE 1	24	bd	10,90 (9,80) ^a	bd	9,30 (9,60) ^a	bd	bd
ESENSE 2							

a) Wyniki w postaci średniej (SD);

b) Obliczenia własne.

W badaniu ESENSE 2, liczba dni bez spożycia alkoholu w populacji ogólnej wyniosła taką samą wartość zarówno w grupie interwencyjnej jak i kontrolnej. Wynik skumulowany z badań ESENSE 1 i ESENSE 2 odnotowany w podgrupie, z co najmniej wysokim DRL, wskazuje na większą wartość końcową liczby dni abstynencji w grupie stosującej nalmefen + IP, brak jest jednak informacji na temat istotności statystycznej uzyskanego wyniku.

Odpowiedź na leczenie

Odpowiedź na leczenie określona redukcją poziomu ryzyka szkód związanych ze spożywaniem alkoholu (z bardzo wysokiego – do co najmniej średniego, z wysokiego lub średniego do co najmniej niskiego) raportowano jako punkt końcowy we wszystkich trzech badaniach. W badaniach ESENSE 1 i ESENSE 2 wyniki porównania NLM + IP vs PLC + IP w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie raportowano po 24 tygodniach, z kolei w badaniu SENSE zarówno po 24, jak i po 52 tygodniach.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w wynikach metaanalizy w populacji ogólnej, pomiędzy NLM + IP a PLC + IP zarówno po 24 tygodniach, jak również w dłuższym, tj. 52-tygodniowym okresie obserwacji.

W podgrupie pacjentów z wysokim DRL odsetek osób uzyskujących odpowiedź na leczenie był istotnie statystycznie wyższy w grupie stosującej NLM + IP w porównaniu z grupą przyjmującą PLC + IP, zarówno w 24-tygodniowym, jak i w przypadku 52-tygodniowego okresu obserwacji

Tabela 21. Wyniki porównania NLM + IP vs PLC + IP w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie

Badanie	OB. [tyg.]	Model	NLM + IP n/N (%)	PLC + IP n/N (%)	OR [95% CI] ^a	NNT/RD [95% CI] ^a	p ^e
Populacja ogólna							
ESENSE 1	24	MMRM ^b	203/290 (70)	166/289 (57)	1,73 [1,23; 2,44]	NNT = 8 [5; 21]	0,0025
		NR ^c	107/290 (37)	128/289 (44)	0,74 [0,53; 1,03] ^e	-0,07 [-0,15; 0,01]	0,039
ESENSE 2	24	MMRM ^c	221/329 (67)	206/326 (63)	1,19 [0,86; 1,64]	0,04 [-0,03; 0,11]	0,1833
		NR ^b	150/329 (46)	156/326 (48)	0,91 [0,67; 1,24]	-0,02 [-0,10; 0,05]	0,63
SENSE	24	MMRM	258/415 (62)	87/137 (64)	0,94 [0,63; 1,41]	-0,01 [-0,11; 0,08]	0,689
Metaanaliza	24	MMRM	682/1034 (66)	459/752 (61)	1,26 [0,90; 1,76] ^R	0,05 [-0,02; 0,13] ^R	0,1730
SENSE	52	MMRM	226/415 (55)	74/137 (54)	1,02 [0,69; 1,50]	0,00 [-0,09; 0,10]	0,976
Podgrupa z co najmniej wysokim DRL							
ESENSE 1	24	bd	61%	43%	2,15 [1,38; 3,36] ^e	nd	0,0006
ESENSE 2	24	bd	52%	41%	1,59 [0,98; 2,59] ^e	nd	0,0620
Metaanaliza	24	bd	x	x	1,87 [1,35; 2,60] ^a	x	bd
SENSE	52	MMRM	72%	57%	2,01 [0,87; 4,70] ^e	nd	0,1003
Metaanaliza	24–52	x	x	x	1,89 [1,39; 2,57] ^a	x	bd

MMRM – mixed model repeated measures; NR – non-response imputation; R – model losowy (DerSimonian & Laird).

a) Obliczenia własne.

b) Analiza wrażliwości w badaniu.

c) Analiza główna w badaniu.

Redukcja spożycia alkoholu u dorosłych uzależnionych pacjentów

d) Obliczenia własne są rozbieżne z wynikiem przedstawionym w publikacji co do istotności statystycznej różnicy (wartość OR w publikacji wynosi 0,7 [0,5; 0,98]).

e) Wartość parametru p dla badania ESENSE 1, ESENSE 2, SENSE została podana przez autorów publikacji. Wartość parametru p dla wyników metaanalizy pochodzi z analizy klinicznej wnioskodawcy.

Nasilenie choroby wg skali CGI-S

Nasilenie choroby alkoholowej oceniano w badaniach ESENSE 1 i ESENSE 2 po 24 tygodniach, z kolei w badaniu SENSE zarówno po 24, jak i po 52 tygodniach obserwacji. Wyniki w podgrupie pacjentów, z co najmniej wysokim DRL dostępne były wyłącznie dla badań ESENSE 1 i ESENSE 2.

Tabela 22. Wyniki porównania NLM + IP vs PLC + IP w odniesieniu do zmiany nasilenia choroby wg CGI-S

Badanie	OB. [tyg.]	NLM + IP		PLC + IP		MD/WMD ^a [95% CI]	p ^b
		N	średnia (SE)	N	średnia (SE)		
Populacja ogólna							
ESENSE 1	24	152	-1,27 (0,08)	210	-0,90 (0,08)	-0,40 [-0,60; -0,20]	0,0004
ESENSE 2	24	203	-1,27 (0,08)	225	-1,04 (0,08)	-0,20 [-0,44; -0,02]	0,029
SENSE	24	306	-0,94 (0,05)	104	-0,75 (0,08)	-0,18 [-0,37; 0,00]	0,046
Metaanaliza	24	661	x	539	x	-0,25 [-0,36; -0,13]	0,0001
SENSE	52	258	-1,30 (0,06)	95	-1,08 (0,10)	-0,22 [-0,44; 0,01]	0,056
Podgrupa z co najmniej wysokim DRL							
ESENSE 1	24	bd	-1,10 (0,10)	bd	-0,70 (0,10)	-0,40 [-0,70; -0,10]	0,005
ESENSE 2	24	bd	-1,30 (0,10)	bd	-0,90 (0,10)	-0,50 [-0,80; -0,10]	0,005
Metaanaliza	24	bd	x	bd	x	-0,44 [-0,67; -0,21] ^c	0,0007

a) Dla metaanaliz podawano wynik WMD.

b) Wartość parametru p dla badania ESENSE 1, ESENSE 2, SENSE została podana przez autorów publikacji. Wartość parametru p dla wyników metaanalizy pochodzi z analizy klinicznej wnioskodawcy.

c) Obliczenia własne.

Metaanaliza wyników w populacji całkowitej wykazała, iż stosowanie NLM w połączeniu z IP przyczynia się do istotnej statystycznie redukcji nasilenia choroby w porównaniu z PLC + IP po 24-tygodniowym okresie obserwacji. W dłuższym 52 horyzoncie czasowym (52 tyg.) również zaobserwowano redukcję nasilenia choroby w grupie NLM + IP w porównaniu z PLC + IP, jednakże obserwowana różnica nie przekroczyła progu istotności statystycznej.

W populacji pacjentów, z co najmniej wysokim DRL, redukcja nasilenia choroby była niemal dwukrotnie większa niż obserwowana w populacji całkowitej. Metaanaliza obu badań (ESENSE 1 i 2) wykazała istotne statystycznie różnice na korzyść NLM + IP względem PLC + IP po 24-tygodniach.

Ocena stanu zdrowia wg skali CGI-I

Ogólny stan zdrowia pacjenta oceniano w badaniach ESENSE 1 i ESENSE 2 po 24 tygodniach, z kolei w badaniu SENSE zarówno po 24, jak i po 52 tygodniach obserwacji. Wyniki w podgrupie pacjentów, z co najmniej wysokim DRL dostępne były wyłącznie w badaniach ESENSE 1 i ESENSE 2.

Tabela 23. Wyniki porównania NLM + IP vs PLC+ IP w odniesieniu do zmiany oceny stanu ogólnego wg CGI-I

Badanie	OB. [tyg.]	NLM + IP		PLC + IP		MD/WMD ^a [95% CI]	p ^b
		N	średnia (SE)	N	średnia (SE)		
Populacja ogólna							

Redukcja spożycia alkoholu u dorosłych uzależnionych pacjentów

ESENSE 1	24	152	2,30 (0,08)	210	2,65 (0,07)	-0,30 [-0,50; -0,20]	0,0005
ESENSE 2	24	203	2,51 (0,08)	225	2,68 (0,08)	-0,20 [-0,38; 0,04]	0,111
SENSE	24	306	2,54 (0,06)	104	2,68 (0,10)	-0,14 [-0,36; 0,08]	0,217
Metaanaliza	24	661	x	539	x	-0,22 [-0,34; -0,09]	0,0007
SENSE	52	258	2,26 (0,06)	95	2,52 (0,10)	-0,26 [-0,50; -0,03]	0,029
Podgrupa z co najmniej wysokim DRL							
ESENSE 1	24	bd	bd	bd	bd	-0,60	IS
ESENSE 2	24	bd	bd	bd	bd	-0,30	IS

a) Dla metaanaliz podawano wynik WMD.

b) Wartość parametru p dla badania ESENSE 1, ESENSE 2, SENSE została podana przez autorów publikacji. Wartość parametru p dla wyników metaanalizy pochodzi z analizy klinicznej wnioskodawcy.

c) Obliczenia własne.

Metaanaliza wyników w populacji całkowitej wykazała, iż stosowanie NLM + IP przyczynia się do istotnej statystycznie poprawy stanu zdrowia w porównaniu z PLC + IP po 24 tygodniach. Podobne rezultaty uzyskano również w dłuższym, tj. 52-tygodniowym okresie obserwacji.

W populacji pacjentów, z co najmniej wysokim DRL w obu badaniach (ESENSE 1 i ESENSE 2) wykazano istotną statystycznie poprawę stanu zdrowia na korzyść NLM + IP względem PLC + IP po 24 tygodniach obserwacji.

Jakość życia

Ocena jakości życia została przeprowadzona na podstawie skumulowanych wyników z dwóch badań (ESENSE 1 i ESENSE 2) dla podgrupy pacjentów, z co najmniej wysokim DRL po 24 tygodniach obserwacji. W tym celu wykorzystano następujące narzędzia: kwestionariusz SF-36 (komponenty dotyczącej zdrowia psychicznego), kwestionariusz EQ-5D oraz kwestionariusz DrInC-2R.

Tabela 24. Wyniki porównania NLM + IP vs PLC + IP w odniesieniu do zmiany jakości życia w ocenie pacjentów na podstawie badań ESENSE 1 i ESENSE 2 (podgrupa z co najmniej wysokim DLR)

Badanie	OB. [tyg.]	NLM + IP		PLC + IP		MD [95% CI]	p
		N	średnia ^a	N	średnia ^a		
SF-36–MCS	24	319	5,74 (0,79)	322	2,65 (0,78)	3,09	0,0008
EQ-5D (stan zdrowia)	24	319	bd	322	bd	3,46	0,0124
EQ-5D (utility index)	24	319	bd	322	bd	0,03	0,0445
DrInC-2R^b	24	319	-17,86 (1,31)	322	-14,64 (1,30)	-3,22	0,0292

a) W badaniu nie sprecyzowano, jaką miarę rozrzutu podano;

b) Niższy wynik oznacza zmniejszenie niekorzystnych skutków picia.

Analiza wyników badań wykazała istotną statystycznie poprawę jakości życia mierzoną za pomocą skali SF-36 w grupie pacjentów stosujących NLM + IP w porównaniu z PLC + IP. Wykazano ponadto istotną korelację pomiędzy poprawą wyniku w skali SF-36 a redukcją HDD i TAC. Jakość życia mierzona na podstawie skali EQ-5D również była istotnie statystycznie lepsza w grupie NLM + IP niż PLC + IP po 24 tygodniach obserwacji. Podobnie poprawa wyniku w skali DrInC-2R, oznaczająca zmniejszenie ilości problemów związanych z piciem alkoholu, była istotnie statystycznie większa w grupie NLM + IP w porównaniu z ramieniem PLC + IP, a wynik był skorelowany z redukcją liczby HDD oraz TAC.

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Działania niepożądane

Profil bezpieczeństwa oceniany był we wszystkich trzech badaniach. W badaniach ESENSE 1 i ESENSE 2 wyniki dla działań niepożądanych (AE) ogółem przedstawiono po 24 tygodniach, natomiast ciężkie działania niepożądane (SAE) raportowano w dłuższym okresie obserwacji, uwzględniającym dodatkowe 4 tygodnie. W badaniu SENSE analiza bezpieczeństwa przedstawiona została dla 52-tygodniowego okresu obserwacji.

Tabela 25. Wyniki analizy klinicznej dla porównania NLM + IP vs PLC + IP w odniesieniu do działań niepożądanych.

AE - działania niepożądane, SAE - ciężkie działania niepożądane

Punkt końcowy	Badanie	OB. [tyg.]	NLM + IP n/N (%)	PLC + IP n/N (%)	RR [95% CI]	NNH/RD [95% CI] ^a	p ^a
Populacja ogólna							
AE ogółem	ESENSE 1	24	246/302 (82)	198/296 (67)	1,22 [1,11; 1,34]	NNH = 6 [4; 13]	bd
	ESENSE 2	24	232/341 (68)	199/337 (59)	1,15 [1,03; 1,29]	NNH = 11 [6; 56]	bd
	Metaanaliza	24	478/643 (74)	397/633 (63)	1,18 [1,10; 1,28]	NNH = 8 [6; 15]	x
	SENSE	52	377/501 (75)	103/164 (63)	1,20 [1,05; 1,36]	NNH = 8 [4; 24]	bd
	Metaanaliza	24–52	855/1144 (75)	500/797 (63)	1,19 [1,11; 1,27]	NNH = 8 [6; 13]	<0,001
SAE	ESENSE 1	32	18/306 (6)	20/298 (7)	0,88 [0,47; 1,62]	-0,01 [-0,05; 0,03]	bd
	ESENSE 2	32	8/358 (2)	17/360 (5)	0,47 [0,21; 1,08]	-0,02 [-0,05; 0,002]	bd
	Metaanaliza	32	26/664 (4)	37/658 (6)	0,69 [0,42; 1,13]	-0,02 [-0,04; 0,01]	x
	SENSE	56	35/501 (7)	8/164 (5)	1,43 [0,68; 3,02]	0,02 [-0,02; 0,06]	bd
	Metaanaliza	32–52	61/1165 (5)	45/822 (6)	0,87 [0,58; 1,31]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,5123
AE prowadzące do utraty z badania	ESENSE 1	24	69/302 (23)	22/296 (7)	3,07 [1,96; 4,83]	NNH = 6 [4; 10]	bd
	ESENSE 2	24	23/341 (7)	20/337 (6)	1,14 [0,64; 2,03]	0,01 [-0,03; 0,04]	bd
	Metaanaliza	24	92/643 (14)	42/633 (7)	1,90 [0,72; 5,04] ^R	0,08 [-0,07; 0,23] ^R	x
	SENSE	52	57/501 (11)	5/164 (3)	3,73 [1,52; 9,15]	NNH = 12 [8; 22]	bd
	Metaanaliza	24–52	149/1144 (13)	47/797 (6)	2,29 [1,10; 4,77] ^R	0,08 [-0,001; 0,16] ^R	0,0274
Podgrupa z co najmniej wysokim DRL							
AE ogółem	ESENSE 1	24	149/179 (83)	124/169 (73)	1,13 [1,01; 1,27]	NNH = 10 [5; 80]	bd
	ESENSE 2	24	107/152 (70)	96/158 (61)	1,16 [0,99; 1,36]	0,10 [-0,01; 0,20]	bd
	Metaanaliza	24	256/331 (77)	220/327 (67)	1,14 [1,04; 1,26]	NNH = 10 [6; 33]	x
	SENSE	52	112/144 (78)	26/42 (62)	1,26 [0,98; 1,62]	0,16 [-0,003; 0,32]	bd
	Metaanaliza	24–52	368/475 (77)	246/369 (67)	1,16 [1,06; 1,27]	NNH = 9 [5; 22]	0,0010

Redukcja spożycia alkoholu u dorosłych uzależnionych pacjentów

SAE	ESENSE 1	24	11/179 (6)	5/169 (3)	2,08 [0,74; 5,85]	0,03 [-0,01; 0,08]	bd
	ESENSE 2	24	4/152 (3)	7/158 (4)	0,59 [0,18; 1,99]	-0,02 [-0,06; 0,02]	bd
	Metaanaliza	24	15/331 (5)	12/327 (4)	1,23 [0,58; 2,60]	0,01 [-0,02; 0,04]	x
	SENSE	52	11/144 (8)	1/42 (2)	3,21 [0,43; 24,14]	0,05 [-0,01; 0,12]	bd
	Metaanaliza	24–52	26/475 (5)	13/369 (4)	1,46 [0,72; 2,93]	0,02 [-0,01; 0,04]	0, 2936
AE prowadzące do utraty	ESENSE 1	24	49/179 (27)	14/169 (8)	3,30 [1,90; 5,76]	NNH = 5 [3; 8]	bd
	ESENSE 2	24	9/152 (6)	12/158 (8)	0,78 [0,34; 1,80]	-0,02 [-0,07; 0,04]	bd
	Metaanaliza	24	58/331 (18)	26/327 (8)	1,66 [0,40; 6,84] ^R	0,09 [-0,13; 0,30] ^R	x
	SENSE	52	20/144 (14)	0/42 (0)	12,16 [0,75; 196,91]	NNH = 7 [4; 13]	bd
	Metaanaliza	24–52	78/475 (16)	26/369 (7)	2,24 [0,61; 8,23] ^R	0,10 [-0,03; 0,23] ^R	0,2234

GRADE – średni

Wyniki odnoszą się do wszystkich zrandomizowanych pacjentów.

R – model losowy (DerSimonian & Laird).

a) Wartość p podana przez autorów badania. Wartość parametru p dla wyników metaanalizy pochodzi z analizy klinicznej wnioskodawcy

Zarówno w populacji całkowitej, jak i podgrupie pacjentów z wysokim DRL działania niepożądane ogółem obserwowano istotnie statystycznie częściej w grupie stosującej NLM + IP w porównaniu z grupą PLC + IP po 24 tygodniach, jak i uwzględniając wyniki dłuższego 52-tygodniowego okresu obserwacji. Do działań niepożądanych raportowanych u znacznie większego odsetka pacjentów w grupie NLM + IP w porównaniu z grupą PLC + IP należały: bezsenność, ból głowy (w populacji całkowitej), nadmierne pocenie, nudności, wymioty, zaburzenia snu, zawroty głowy, zmęczenie, niedoczulica (w podgrupie z wysokim DRL), zmniejszenie apetytu (w podgrupie z wysokim DRL), tachykardia (w podgrupie z wysokim DRL). W większości przypadków działania te miały nasilenie łagodne lub umiarkowane i występowały na początku badania (najczęściej w pierwszym dniu po przyjęciu pierwszej dawki leku).

Ciężkie działania niepożądane raportowane były rzadko, z porównywalną częstością w obu grupach, a poszczególne zdarzenia występowały u pojedynczych pacjentów.

Metaanaliza wyników badań ESENSE 1 i ESENSE 2 nie wykazała istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do odsetka pacjentów, u których występowały działania niepożądane prowadzące do utraty z badania po 24-tygodniowym okresie obserwacji zarówno w populacji całkowitej, jak i podgrupie z wysokim DRL. Z kolei w dłuższym, 52-tygodniowym okresie obserwacji, odsetek pacjentów z działaniami niepożądanymi prowadzącymi do utraty był istotnie statystycznie wyższy w grupie NLM + IP niż w grupie PLC + IP. W metaanalizie uwzględniającej wyniki wszystkich trzech badań dla populacji całkowitej stwierdzono wzrost ryzyka utraty z badania z powodu działań niepożądanych w grupie NLM + PLC w porównaniu z grupą kontrolną, przy czym wynik istotny statystycznie uzyskano jedynie dla parametru

względny, podczas gdy różnica wyrażona przy pomocy parametru bezwzględnego nie przekroczyła poziomu istotności statystycznej. Metaanaliza obejmująca podgrupę z wysokim DRL nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do analizowanego punktu końcowego.

Informację o zgonach podano w dwóch pracach – ESENSE 1 i ESENSE 2. Łącznie w obu badaniach zmarło 4 pacjentów, w tym jeden z grupy NLM oraz trzech z grupy PLC.

Utrata z badania

We wszystkich pracach odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania był numerycznie większy w grupie NLM + IP niż w grupie PLC + IP. Metaanaliza wyników badań dla populacji całkowitej nie wykazała istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do utraty z badania ogółem zarówno po 24 tygodniach, jak i uwzględniając dłuższy 52-tygodniowy okres obserwacji. Podobne rezultaty uzyskano analizując wyniki podgrupy z wysokim DRL.

We wszystkich publikacjach wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych raportowane było u innego odsetka pacjentów niż podano w analizie bezpieczeństwa, jako działania niepożądane prowadzące do utraty. Rozbieżność ta prawdopodobnie wynika z przyjęcia przez autorów badania różnych kryteriów kwalifikacji tego punktu końcowego w analizie bezpieczeństwa oraz przy opisie przyczyn wycofania z badania.

Tabela 26. Wyniki analizy klinicznej dla porównania NLM + IP vs PLC + IP w odniesieniu do utraty pacjentów z badania.

AE - działania niepożądane, SAE - ciężkie działania niepożądane

Punkt końcowy	Badanie	OB. [tyg.]	NLM + IP n/N (%)	PLC + IP n/N (%)	RR [95% CI]	NNH/RD [95% CI] ^a	p ^a
Populacja ogólna							
Utrata ogółem	ESENSE 1	24	164/306 (54)	93/298 (31)	1,72 [1,41; 2,09]	NNH = 4 [3; 6]	bd
	ESENSE 2	24	157/358 (44)	150/360 (42)	1,05 [0,89; 1,25]	0,02 [-0,05; 0,09]	bd
	Metaanaliza	24	321/664 (48)	243/658 (37)	1,34 [0,83; 2,17] ^R	0,12 [-0,08; 0,32] ^R	x
	SENSE	52	199/509 (39)	54/166 (33)	1,20 [0,94; 1,53]	0,07 [-0,02; 0,15]	bd
	Metaanaliza	24–52	520/1173 (44)	297/824 (36)	1,29 [0,95; 1,76] ^R	0,10 [-0,02; 0,23] ^R	0,0999
Utrata z powodu AE	ESENSE 1	24	62/306 (20)	20/298 (7)	3,02 [1,87; 4,87]	NNH = 7 [5; 12]	bd
	ESENSE 2	24	15/358 (4)	8/360 (2)	1,89 [0,81; 4,39]	0,02 [-0,01; 0,05]	bd
	Metaanaliza	24	77/664 (12)	28/658 (4)	2,70 [1,78; 4,08]	NNH = 13 [9; 22]	x
	SENSE	52	43/509 (8)	2/166 (1)	7,01 [1,72; 28,63]	NNH = 13 [9; 23]	bd
	Metaanaliza	24–52	120/1173 (10)	30/824 (4)	3,11 [2,08; 4,66]	NNH = 13 [10; 19]	<0,0001

Redukcja spożycia alkoholu u dorosłych uzależnionych pacjentów

Utrata z powodu braku skuteczności	ESENSE 1	24	18/306 (6)	22/298 (7)	0,80 [0,44; 1,45]	-0,02 [-0,05; 0,02]	bd
	ESENSE 2	24	7/358 (2)	13/360 (4)	0,54 [0,22; 1,34]	-0,02 [-0,04; 0,01]	bd
	Metaanaliza	24	25/664 (4)	35/658 (5)	0,70 [0,43; 1,16]	-0,02 [-0,04; 0,01]	x
	SENSE	52	3/509 (1)	2/166 (1)	0,49 [0,08; 2,90]	-0,01 [-0,02; 0,01]	bd
	Metaanaliza	24–52	28/1173 (2)	37/824 (4)	0,69 [0,42; 1,11]	-0,01 [-0,03; 0,004]	0,1248
Podgrupa z co najmniej wysokim DRL							
Utrata ogółem	ESENSE 1	24	103/180 (57)	63/170 (37)	1,54 [1,22; 1,95]	4,96 [3,29; 10,08]	bd
	ESENSE 2	24	58/155 (37)	61/162 (38)	0,99 [0,75; 1,32]	-0,00 [-0,11; 0,10]	bd
	Metaanaliza	24	161/335 (48)	124/332 (37)	1,25 [0,81; 1,92] ^R	0,10 [-0,10; 0,30] ^R	x
	SENSE	52	69/145 (48)	14/42 (33)	1,43 [0,90; 2,26]	0,14 [-0,02; 0,31]	bd
	Metaanaliza	24–52	230/480 (48)	138/374 (37)	1,29 [0,95; 1,75] ^R	0,11 [-0,02; 0,25] ^R	0,0972
Utrata z powodu AE	ESENSE 1	24	45/180 (25)	13/170 (8)	3,27 [1,83; 5,84]	NNH = 5 [4; 10]	bd
	ESENSE 2	24	5/155 (3)	6/162 (4)	0,87 [0,27; 2,80]	-0,00 [-0,05; 0,04]	bd
	Metaanaliza	24	50/335 (15)	19/332 (6)	1,87 [0,52; 6,72] ^R	0,08 [-0,13; 0,30] ^R	x
	SENSE	52	15/145 (10)	0/42 (0)	9,13 [0,56; 149,48]	NNH = 9 [6; 22]	bd
	Metaanaliza	24–52	65/480 (14)	19/374 (5)	2,31 [0,76; 6,95]	0,09 [-0,03; 0,21]	0,1980
Utrata z powodu braku skuteczności	ESENSE 1	24	13/180 (7)	17/170 (10)	0,72 [0,36; 1,44]	-0,03 [-0,09; 0,03]	bd
	ESENSE 2	24	4/155 (3)	8/162 (5)	0,52 [0,16; 1,70]	-0,02 [-0,07; 0,02]	bd
	Metaanaliza	24	17/335 (5)	25/332 (8)	0,66 [0,36; 1,20]	-0,03 [-0,06; 0,01]	x
	SENSE	52	1/145 (1)	0/42 (0)	0,88 [0,04; 21,30]	0,01 [-0,03; 0,04]	bd
	Metaanaliza	24–52	18/480 (4)	25/374 (7)	0,67 [0,37; 1,20]	-0,02 [-0,05; 0,01]	0,1750

GRADE – średni

Wyniki odnoszą się do wszystkich zrandomizowanych pacjentów.

R – model losowy (DerSimonian & Laird).

a) Wartość p podana przez autorów badania. Wartość parametru p dla wyników metaanalizy pochodzi z analizy klinicznej wnioskodawcy.

Metaanaliza wyników badań dla populacji całkowitej wykazała istotny statystycznie wzrost ryzyka wycofania z badania z powodu działań niepożądanych w grupie przyjmującej NLM + IP w porównaniu z grupą PLC + IP zarówno po 24 tygodniach, jak i uwzględniając dłuższy 52-tygodniowy okres obserwacji. W podgrupie pacjentów z wysokim DRL odsetek pacjentów wycofanych z badania z powodu działań niepożądanych

również był numerycznie większy w grupie NLM + IP, ale obserwowana różnica nie osiągnęła progu istotności statystycznej.

Wycofanie z badania z powodu braku skuteczności obserwowane było stosunkowo rzadko. Metaanaliza wyników dla populacji całkowitej oraz w podgrupie pacjentów z wysokim DRL nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami zarówno po 24 tygodniach, jak i uwzględniając wyniki po dłuższym 52-tygodniowym okresie obserwacji.

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego – Selincro®

W badaniach klinicznych najczęściej zgłaszano występowanie takich działań niepożądanych jak: nudności, zawroty głowy, bezsenność i bóle głowy. W większości reakcje te miały nasilenie łagodne do umiarkowanego, występowały na początku leczenia i trwały przez krótki czas.

Tabela 27. Częstość występowania działań niepożądanych wg ChPL – Selincro®

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Zmniejszony apetyt
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często	Bezsenna
		Zaburzenia snu
	Często	Stany splątania
		Niepokój ruchowy
		Zmniejszone libido (w tym zanik libido)
Nieznana	Omamy (w tym omamy słuchowe, omamy dotykowe, omamy wzrokowe i omamy somatyczne)	
	Dysocjacja	
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Zawroty głowy
		Ból głowy
	Często	Senność
		Drżenie
		Zaburzenia uwagi
		Parestezje
Niedoczulica		
Zaburzenia serca	Często	Tachykardia
		Kołatanie
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności
	Często	Wymioty
		Suchość jamy ustnej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Nadmierna potliwość
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Skurcze mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Uczucie zmęczenia
		Astenia
		Złe samopoczucie
		Nieprawidłowe czucie

Częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) lub częstość nieznana (niemożliwa do oszacowania na podstawie dostępnych danych).

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych (URPL)

Brak informacji oraz komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania produktu Selincro (nalmefen) na stronach internetowych URPL.

European Medicines Agency (EMA)

Brak informacji oraz komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania produktu Selincro (nalmefen) na stronach internetowych EMA.

Food and Drug Administration (FDA)

Brak informacji oraz komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania produktu Selincro (nalmefen) na stronach internetowych FDA.

Prescire 2014

Dotarto do publikacji Prescire z 2014 r. Na jej podstawie określono, że w badaniach klinicznych obserwowano następujące działania niepożądane: bezsenność, zawroty głowy, bóle głowy i nudności. Nie są znane interakcje przyjmowania nalmefenu ze spożywaniem dużych dawek alkoholu. Działania niepożądane powodowane przez nalmefen występują częściej niż w przypadku leków używanych standardowo tj. akamprozatu i naltreksonu. Zaleca się stosowanie akamprozatu i naltreksonu, tj. leków, które są umiarkowanie skuteczne ale lepiej przebadane pod kątem bezpieczeństwa.

Źródło: Rev Prescire January 2014; 34 (363): 6-9, data dostępu: 10.06.2014 r.

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Analiza kliniczna dotyczyła oceny skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa nalmefenu (Selincro®) stosowanego w redukcji spożycia alkoholu u dorosłych pacjentów uzależnionych od alkoholu z wysokim lub bardzo wysokim ryzykiem szkód związanych ze spożywaniem alkoholu (DRL). Zidentyfikowano 3 randomizowane badania kliniczne (ESENSE 1, ESENSE 2 i SENSE) bezpośrednio porównujące NLM z PLC, w połączeniu z wystandaryzowanym wsparciem psychospołecznym BRENDA ukierunkowanym na przestrzeganie zasad leczenia i redukcję spożycia alkoholu. Na podstawie przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono ponadto trzy przeglądy systematyczne (Aubin 2013, Miller 2011, Rosner 2010) dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania agonistów receptorów opioidowych, w tym nalmefenu.

W analizie klinicznej wykazano, iż NLM w połączeniu z interwencją psychospołeczną u pacjentów z wysokim lub bardzo wysokim DRL, jest lekiem skutecznie redukującym ilość spożywanego alkoholu. Stosowanie NLM zamiast PLC pozwalało zredukować liczbę HDD o 3,15 dni po 6 miesiącach leczenia oraz o 3,28 dnia po roku. Uśrednione dobowe spożycie alkoholu było również istotnie mniejsze w grupie przyjmującej NLM niż w grupie PLC, a różnica wynosiła -14,3 g po 6 miesiącach obserwacji oraz -17,3 g w dłuższym okresie obserwacji. W ocenianych badaniach wykazano, że stosowanie NLM przyczyniało się do zmniejszenia aktywności enzymów ALAT i GGT w porównaniu z grupą PLC, co stanowi obiektywną miarę poprawy klinicznej. Wyniki analizy klinicznej wykazały ponadto, iż NLM w połączeniu z interwencją psychospołeczną istotnie statystycznie zmniejsza nasilenie choroby mierzone za pomocą skali CGI-S oraz przyczynia się do poprawy ogólnego stanu zdrowia (na podstawie wyniku CGI-I) w porównaniu z PLC stosowanym ze wsparciem psychospołecznym. Odpowiedź na leczenie określona zmianą poziomu ryzyka szkód związanych ze spożywaniem alkoholu (u pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem – redukcja co najmniej do poziomu średniego, u pacjentów z wysokim – redukcja co najmniej do poziomu niskiego) wystąpiła u ponad połowy pacjentów leczonych NLM we wszystkich trzech badaniach, największy odsetek obserwowany był w badaniu SENSE, w którym u 72% chorych znacząco zmniejszył się DRL w stosunku do wartości na początku badania. Stosowanie NLM wraz ze wsparciem psychospołecznym przyczyniło się ponadto do istotnej poprawy jakości życia pacjentów w porównaniu z pacjentami, którzy poddani byli wyłącznie interwencji psychospołecznej.

Nalmefen jest lekiem stosunkowo bezpiecznym i dobrze tolerowanym. Ciężkie działania niepożądane raportowane były u podobnego odsetka pacjentów w obu grupach. Działania niepożądane ogółem

występowały częściej w grupie NLM niż PLC (77% vs 67%), przy czym najczęściej miały nasilenie łagodne lub umiarkowane, występowały na początku badania i utrzymywały się do kilku dni od rozpoczęcia leczenia.

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Zidentyfikowano jedną analizę (SMC 2013), która została przeprowadzona w oparciu o ten sam model co analiza w warunkach polskich. Uzyskana w SMC 2013 różnica QALY w horyzoncie 5-letnim



Tabela 28. Walidacja konwergencji – porównanie wartości QALY z SMC 2013

	Analiza podstawowa	SMC 2013
ΔQALY		0,0722

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy według wnioskodawcy była ocena opłacalności nalmefenu stosowanego w połączeniu z interwencją psychospołeczną w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania stosowanymi w celu redukcji spożycia alkoholu u dorosłych pacjentów uzależnionych od alkoholu z utrzymującym się wysokim spożyciem alkoholu uczestniczących w niestacjonarnym programie leczenia obejmującym psychoterapie uzależnienia.

Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności;

W CUA wyniki były mierzone w zyskanych latach życia skorygowanych o jakość (QALY). Wyniki CUA, przedstawiono w postaci inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności

Porównywane interwencje

Analizą objęto porównania:

- Namelfen +interwencja psychospołeczna vs interwencja psychospołeczna BRENDA

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólna (NFZ + pacjent)

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 5-letni horyzont czasowy

Dyskontowanie

5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych

Koszty

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne oraz koszty pośrednie związane z chorobą

Koszty bezpośrednie:

- koszty farmakoterapii,
- koszty interwencji psychospołecznej,
- hospitalizacje związane z powikłaniami uzależnienia od alkoholu,

- koszt wizyt w poradni.

Koszty pośrednie:

- koszty utraconej produktywności związanej ze spożyciem alkoholu,
- bezrobocie,
- absencja w pracy.

Model

W analizie wykorzystano model Markowa dostarczony przez Wnioskodawcę, opracowany w programie MS Excel. W modelu w ramach adaptacji do warunków polskich wprowadzono nowe dane kosztowe oraz dane dotyczące chorobowości i śmiertelności, nie ingerowano w samą strukturę modelu.

W modelu wykorzystano stany odzwierciedlające poziom spożycia alkoholu (wg WHO) i jego konsekwencje zdrowotne

- Bardzo wysokie ryzyko szkód,
- Wysokie ryzyko szkód,
- Umiarkowane ryzyko szkód,
- Niskie ryzyko szkód,
- Abstynencja,
- Poważne zdarzenia (choroba niedokrwienna serca, udar krwotoczny, udar niedokrwienny, marskość wątroby, zapalenie trzustki)
- Tymczasowe zdarzenia (infekcje dolnych dróg oddechowych, wypadki transportowe, inne wypadki),
- Zgon.

Do każdego ze stanów przypisane zostały odpowiednie koszty i efekty zdrowotne, na podstawie których określono opłacalność stosowania poszczególnych interwencji.

Model podzielono na dwie fazy: krótką (pierwsze 12 miesięcy, modelowaną na podstawie badań randomizowanych) i długą (kolejne 4 lata). Pacjenci rozpoczynają leczenie w stanie wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka szkód (DRL). Następnie, zgodnie z odpowiednimi rozkładami prawdopodobieństwa, określonymi na podstawie dostępnych danych klinicznych i obserwacyjnych, pacjenci pozostają w tym stanie bądź przechodzą do jednego z kolejnych stanów. Pacjenci mogą doświadczyć maksymalnie jednego ciężkiego powikłania (choroba niedokrwienna serca, udar krwotoczny, udar niedokrwienny, marskość wątroby, zapalenie trzustki) oraz wielokrotnie krótkotrwałych zdarzeń (infekcje dolnych dróg oddechowych, wypadki transportowe, inne wypadki).

Długość cyklu w fazie krótkiej wynosi 1 miesiąc (28 dni) i odpowiada okresowi czasu, co jaki raportowano w badaniach klinicznych pierwszorzędowe punkty końcowe dotyczące ilości spożywanego alkoholu (TAC; HDD) – na tej podstawie określono zmianę odsetków pacjentów z poszczególnymi DRL w czasie. Długość cyklu w fazie długiej wynosi 1 rok. W 2 i kolejnych latach symulacji założono, że pacjenci, u których po roku nie uzyskano redukcji spożycia alkoholu do poziomu DRL umiarkowanego lub niskiego, pozostają w tych stanach do końca symulacji i nie kontynuują terapii. Pacjenci z niskim DRL lub którzy osiągnęli abstynencję także przerywają terapię po 1 roku, jednak jeżeli wystąpi u nich nawrót – tj. zwiększenia spożycia alkoholu – wracają na terapię. Pacjenci z umiarkowanym DRL po 1 roku kontynuują terapię w kolejnym roku, a prawdopodobieństwo zmiany stanu określone jest na podstawie danych z badań randomizowanych z okresu od 26 do 52 tygodnia.

Pacjenci u których wystąpi ciężkie zdarzenie przerywają terapię i pozostają w tym stanie do końca symulacji. W przypadku wystąpienia zdarzenia tymczasowego terapia nie jest przerywana, a okres naliczania kosztów i efektów zdrowotnych związanych ze zdarzeniem tymczasowym wynosi 1 miesiąc.

Tabela 29. . Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

Redukcja spożycia alkoholu u dorosłych uzależnionych pacjentów

Parametr	wartość	Źródło
Średnie zużycie nalmefenu	■	■
Koszty wizyt w poradni uzależnień	76,67PLN Liczba punktów – 9 Średnia cena za punkt NFZ 8,52 PLN Liczba wizyt: Nalmefen – pierwszy miesiąc ■ Interwencja psychospołeczna – pierwszy miesiąc ■ Nalmefen – kolejne miesiące ■ Interwencja psychospołeczna – kolejnymiesiące ■	Zarządzenie nr 44/2012/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 18 lipca 2012 r. Informator o zawartych umowach - wycena na 2013 r.
Użyteczności dla powikłań związanych ze spożyciem alkoholu		
Choroba niedokrwienna serca	0,643	Model Sheffield oraz Użyteczność dla infekcji dolnych dróg oddechowych przyjęto na podstawie badania Sisk 2003
Udar niedokrwienny	0,564	
Udar krwotoczny	0,657	
Marskość wątroby	0,494	
Zapalenie trzustki	0,447	
Infekcje dolnych dróg oddechowych	0,200	
Wypadki transportowe	0,598	
Inne wypadki	0,592	

Charakterystyka populacji		Liczba / odsetek	
Wiek (lata)		■	
Odsetek mężczyzn		■	
■			
Bardzo wysokie ryzyko		■	
Wysokie ryzyko		■	

■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■

Cena nalmefenu					Dane podmiotu
Opakowanie, liczba dawek	■	■	■	■	
Selincro 14 tabl.	■	■	■	■	Obliczenia własne
Selicro 7 tab*	■	■	■	■	

Ograniczenia według wnioskodawcy

- W celu przeprowadzenia analizy ekonomicznej dokonano adaptacji dostarczonego przez podmiot odpowiedzialny modelu. Dostosowanie analizy polegało na wprowadzeniu do oryginalnego modelu polskich danych kosztowych oraz danych dotyczących występowania powikłań w populacji ogólnej. Nie ingerowano w strukturę oryginalnego modelu. W związku z tym wszelkie ograniczenia przyjętej przez autorów oryginalnego modelu metodyki przekładają się na ograniczenia niniejszej analizy.
- Nie odnaleziono polskich danych dotyczących charakterystyk początkowych pacjentów. Z tego względu dane z badań RCT. ■
■
- Prawdopodobieństwa przejść dla stanów związanych poziomem spożycia alkoholu w pierwszym roku wyznaczono na podstawie rzeczywistych zmian poziomu spożycia w badaniach RCT dla nalmefenu, natomiast w kolejnych latach ekstrapolowano wyniki badań RCT.
- Dane dotyczące dawkowania nalmefenu przyjęto na podstawie średniego dawkowania z badań RCT. Nalmefen jest podawany w razie potrzeby, zapotrzebowanie na lek może się różnić w realnej praktyce klinicznej względem tego co obserwuje się w badaniach RCT. W chwili obecnej brak jest jednak danych o zużyciu leku w praktyce klinicznej, a wykorzystane oszacowania stanowią najlepsze z dostępnych źródeł danych.
- Założono, że pacjenci mogą doświadczyć co najwyżej jednego poważnego zdarzenia. W ten sposób uniknięto konieczności szacowania warunkowych prawdopodobieństw wystąpienia powikłań przy założeniu wcześniejszego wystąpienia innego zdarzenia. Oszacowanie takich prawdopodobieństw i uzależnienie ich od poziomu spożycia alkoholu wiązałoby się z dużą niepewnością ze względu na brak odpowiednich danych. Przyjęte założenie działa na niekorzyść ocenianej interwencji (założenie konserwatywne).

- Założono, że powikłania występujące natychmiast po spożyciu alkoholu mogą wystąpić jedynie w dniach ze znacznym spożyciem alkoholu (HDD), ponadto wypadki mogą wystąpić jedynie przez 3 godziny w ciągu każdego HDD.
- Ryzyka wystąpienia powikłań zjawisk przyjęto na podstawie danych z ogólnej populacji i uzależniono od poziomu spożycia alkoholu. W modelu nie uwzględniono zmiany poziomu ryzyk związanej z długością czasu nadużywania alkoholu. Założenie to testowano w analizie wrażliwości, w której całkowicie wyłączono korzystny efekt redukcji spożycia alkoholu na zmniejszenie częstości powikłań.
- Założono konserwatywnie, że pacjenci przerywający terapię z powodów niezwiązanych z nalmefenem pozostają nieleczeni i wracają do poziomu spożycia jak na początku analizy.
- Prawdopodobieństwo nawrotu określono na podstawie badania Taylor 1985. W badaniu nie raportowano wpływu aktualnego poziomu konsumpcji na poziom konsumpcji w kolejnych latach. Zatem, w niniejszej analizie, założono, że pacjenci, u których nastąpił nawrót przechodzą do stanu o wysokim lub bardzo wysokim ryzyku szkód zgodnie z początkowym rozkładem między stanami.
- Założono, że prawdopodobieństwa przejść pacjentów, u których nastąpił nawrót są takie same jak na początku analizy (nie uwzględniono potencjalnych efektów związanych z uzyskaniem odpowiedzi na leczenie).
- W modelu występowanie powikłań symulowane jest przez występowanie hospitalizacji z tych powodów. Koszty hospitalizacji (z wyjątkiem kosztów wypadków transportowych) oszacowano na podstawie średniej wyceny dla poszczególnych grup katalogu JGP. Ze względu na specyfikę działania modelu, w obliczeniach nie zostały uwzględnione koszty związane z leczeniem pacjentów po zakończeniu hospitalizacji. Przyczynia się to do zaniżenia kosztów i zaniżenia potencjalnych oszczędności wynikających ze zmniejszenia częstości powikłań (założenie konserwatywne).
- Koszty hospitalizacji (z wyjątkiem kosztów wypadków transportowych) oszacowano na podstawie średniej wyceny dla poszczególnych grup katalogu JGP, określonej na podstawie danych o średnich kosztach poszczególnych grup w roku 2012. Struktura zabiegów raportowanych w ramach statystyk JGP dotyczy populacji ogólnej. U pacjentów, u których występują powikłania związane ze spożyciem alkoholu stopień ciężkości powikłań, a co za tym idzie koszty ich leczenia, mogą odbiegać od populacji ogólnej. Ze względu na brak szczegółowych danych dotyczących leczenia powikłań u pacjentów uzależnionych, wykorzystanie statystyk JGP stanowi najbardziej wiarygodne oszacowanie. Koszty powikłań nie stanowią głównego czynnika wpływającego na wyniki analizy, zatem ewentualne różnice w kosztach między populacją ogólną, a pacjentami uzależnionymi będą miały znikomy wpływ na wynik analizy. W jednej z analiz wrażliwości przedstawiono jaki wpływ miało całkowite pominięcie wpływu zmniejszenia spożycia alkoholu na występowanie powikłań.
- Częstotliwość wizyt ustalono w oparciu o badania RCT. W praktyce terapia psychospołeczna może mieć odmienny przebieg niż w badaniach klinicznych, w szczególności w zakresie częstotliwości wizyt. Niemniej jednak, aby modelowane efekty zdrowotne odpowiadały terapiom stosowanym w badaniach, w analizie naliczono koszty zgodnie z częstotliwością wizyt w badaniach klinicznych. Ponieważ nalmefen jest terapią dodaną do interwencji psychospołecznej, częstotliwość wizyt nie stanowi kosztu różniącego porównywane interwencje, a przyjęcie niższej częstotliwości wizyt jest założeniem konserwatywnym.
- Nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych związanych z terapią. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi w badaniach RCT były nudności, zawroty głowy, bezsenność, ból głowy. Zdarzenia te nie generują znaczących kosztów, stąd ich potencjalny wpływ na wyniki jest z dużym prawdopodobieństwem niewielki.

Ograniczenia według analityka

- Wnioskodawca przyjął jako komparator interwencję psychospołeczną BRENDA, która w Polsce nie jest stosowana. Ponadto uznał, iż z uwagi na uniwersalność tej metody można założyć, iż uzyskane w badaniach wyniki będzie można odnieść do aktualnie stosowanych form wsparcia psychospołecznego w Polsce.

- Wnioskodawca uznał, iż z uwagi na niepewność dot. liczby przyjmowanych tabletek przez pacjenta w danym okresie oraz różnice w dawkowaniu leku w pierwszym i kolejnych latach, dokonywanie

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 30. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	Tak	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	NIE	Porównana interwencja to interwencja psychospołeczna BRENDA nie stosowana w Polsce. Wnioskodawca uznał, iż wyniki z zastosowaniem tej interwencji będzie można odnieść do aktualnie stosowanych form wsparcia społecznego w Polsce
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	Tak	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	Tak	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	Tak	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	NIE	Komparator nie stosowany w Polsce
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	Tak	
Czy określono perspektywę analizy?	Tak	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	Tak	
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	Tak	
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	Tak	
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	Tak	
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	Tak	
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	Tak	
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	Tak	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	Nie	

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Porównanie wnioskowanych interwencji z wybranymi komparatorami

W analizie wnioskodawcy wykonano porównanie terapii wnioskowanej z wystandaryzowaną formą interwencji psychospołecznej BRENDA W Polsce nie stosuje się tej konkretnej interwencji, a leczenie zwykle oparte jest na terapii behawioralno-poznawczej. W opinii można założyć, iż uzyskane w badaniach wyniki można odnieść do aktualnie stosowanych form wsparcia psychospołecznego w Polsce z uwagi na uniwersalność interwencji psychospołecznej BRENDA oraz uwzględnienie w niej elementów powszechnie stosowanych w praktyce klinicznej.

Aktualnie w Polsce żaden z leków dopuszczonych do obrotu w terapii uzależnienia od alkoholu nie jest finansowany ze środków publicznych. Jediną finansowaną formą leczenia jest wsparcie psychospołeczne udzielane w poradniach leczenia uzależnień.

Mechanizm podziału ryzyka (RSS)

Podmiot odpowiedzialny nie przedstawił propozycji podziału ryzyka

Struktura modelu

Wykorzystany model jest modelem Markowa złożonym ze stanów odzwierciedlających poziom spożycia alkoholu (wg WHO) i jego konsekwencje zdrowotne

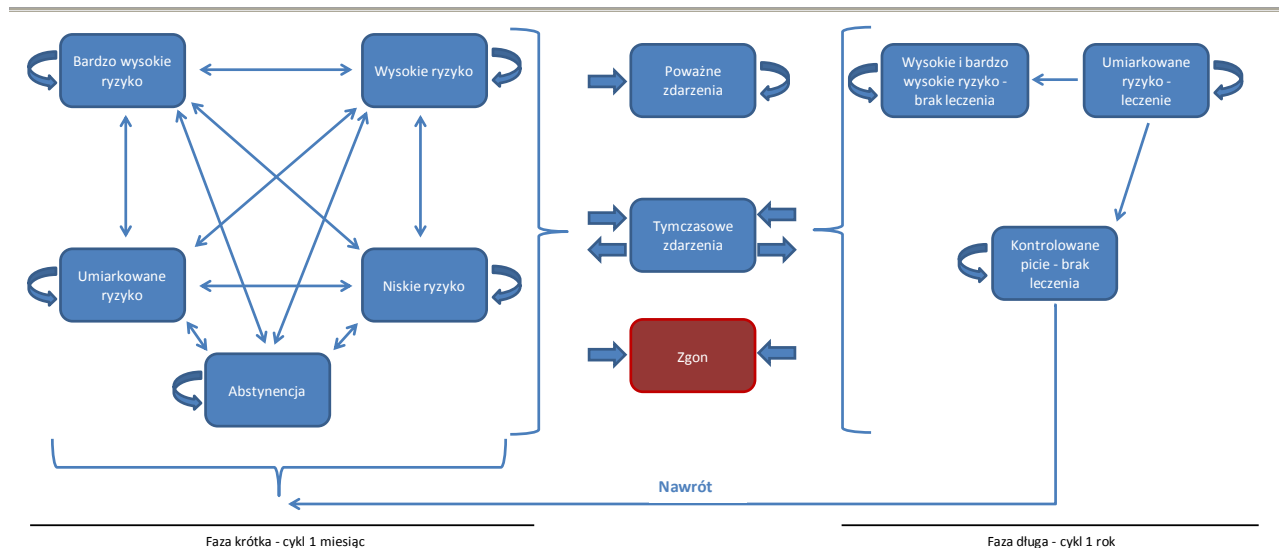
- Bardzo wysokie ryzyko szkód,
- Wysokie ryzyko szkód,
- Umiarkowane ryzyko szkód,
- Niskie ryzyko szkód,
- Abstynencja,
- Poważne zdarzenia (choroba niedokrwienna serca, udar krwotoczny, udar niedokrwienny, marskość wątroby, zapalenie trzustki)
- Tymczasowe zdarzenia (infekcje dolnych dróg oddechowych, wypadki transportowe, inne wypadki),
- Zgon.

Do każdego ze stanów przypisane zostały odpowiednie koszty i efekty zdrowotne, na podstawie których określono opłacalność stosowania poszczególnych interwencji.

Model podzielono na dwie fazy: krótką (pierwsze 12 miesięcy, modelowaną na podstawie badań randomizowanych) i długą (kolejne 4 lata). Pacjenci rozpoczynają leczenie w stanie wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka szkód (DRL). Następnie, zgodnie z odpowiednimi rozkładami prawdopodobieństwa, określonymi na podstawie dostępnych danych klinicznych i obserwacyjnych, pacjenci pozostają w tym stanie bądź przechodzą do jednego z kolejnych stanów. Pacjenci mogą doświadczyć maksymalnie jednego ciężkiego powikłania (choroba niedokrwienna serca, udar krwotoczny, udar niedokrwienny, marskość wątroby, zapalenie trzustki) oraz wielokrotnie krótkotrwałych zdarzeń (infekcje dolnych dróg oddechowych, wypadki transportowe, inne wypadki).

Długość cyklu w fazie krótkiej wynosi 1 miesiąc (28 dni) i odpowiada okresowi czasu, co jaki raportowano w badaniach klinicznych pierwszorzędowe punkty końcowe dotyczące ilości spożywanego alkoholu (TAC; HDD) – na tej podstawie określono zmianę odsetków pacjentów z poszczególnymi DRL w czasie. Długość cyklu w fazie długiej wynosi 1 rok. W 2 i kolejnych latach symulacji założono, że pacjenci, u których po roku nie uzyskano redukcji spożycia alkoholu do poziomu DRL umiarkowanego lub niskiego, pozostają w tych stanach do końca symulacji i nie kontynuują terapii. Pacjenci z niskim DRL lub którzy osiągnęli abstynencję także przerywają terapię po 1 roku, jednak jeżeli wystąpi u nich nawrót – tj. zwiększenia spożycia alkoholu – wracają na terapię. Pacjenci z umiarkowanym DRL po 1 roku kontynuują terapię w kolejnym roku, a prawdopodobieństwo zmiany stanu określone jest na podstawie danych z badań randomizowanych z okresu od 26 do 52 tygodnia.

Redukcja spożycia alkoholu u dorosłych uzależnionych pacjentów



Rysunek 1. Schemat modelu wnioskodawcy

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 31. Zestawienie kosztów w perspektywa NFZ oraz w perspektywie wspólnej

Kategoria	Nalmefen + interwencja psychospołeczna		Interwencja psychospołeczna		Nalmefen + interwencja psychospołeczna vs interwencja psychospołeczna	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Nalmefen	██████	██████	██	██	██████	██████
Interwencja psychospołeczna	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Koszty powikłań	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Koszty całkowite	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Tabela 32. Wyniki analizy progowej

Kategoria	Nalmefen + interwencja psychospołeczna vs interwencja psychospołeczna	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
ICUR	██████	██████
Cena progowa (cena zbytu netto) za opakowanie	██████	██████
Cena progowa (cena zbytu netto) za tabletkę	██████	██████

Tabela 33. Zestawienie kosztów w perspektywie społecznej

Kategoria	Nalmefen + interwencja psychospołeczna	Interwencja psychospołeczna	Nalmefen + interwencja psychospołeczna vs interwencja psychospołeczna
Nalmefen	██████	██	██████
Interwencja psychospołeczna	██████	██████	██████
Koszty powikłań	██████	██████	██████
Koszty zmniejszenia produktywności	██████	██████	██████
Koszty całkowite	██████	██████	██████

Tabela 34. Wyniki analizy progowej

Kategoria	Nalmefen + interwencja psychospołeczna vs interwencja psychospołeczna
ICUR	██████
Cena progowa (cena zbytu netto) za opakowanie	██████
Cena progowa (cena zbytu netto) za tabletkę	██

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Aby wartość ICUR oszacowanego w analizie podstawowej była równa progowi opłacalności wynoszącemu 111 381 PLN cena zbytu netto tabletki produktu leczniczego Selincro (nalmefen) ██████████

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości wyznaczono krzywe akceptowalności. W ramach każdej z 5 000 symulacji obliczono koszty, QALY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami.

Dokładny rozkład prawdopodobieństw przyjęty w analizie przez wnioskodawcę oraz uzyskane wykresy opisane zostały w analizie wnioskodawcy w rozdziałach 2.12. Analiza wrażliwości oraz 5.3.4

Probabilistyczna analiza wrażliwości. Z uwagi na obszerność zamieszczonych tam danych poniżej przedstawione zostaną jedynie wnioski z analizy.

W perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywie wspólnej dla porównania nalmefenu z interwencją psychospołeczną [REDAKTOWANE] symulacji znalazło się poniżej progu opłacalności, ponadto dla krzywej opłacalności względem QALY [REDAKTOWANE] wyników znalazło się w pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności.

Analogiczne wyniki uzyskano dla porównania nalmefenu z interwencją psychospołeczną w perspektywie społecznej.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych,
- horyzontu czasowego analizy,
- występowania powikłań,
- użyteczności.

Tabela 35. Scenariusze uwzględnione w jednokierunkowej analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
1a	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	5% dla kosztów i 5% dla efektów zdrowotnych	Zgodnie z wytycznymi AOTM [18] Szczegóły przedstawiono w rozdz.
1b		0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	
1c		5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	
2	Użyteczności związane z poziomem spożycia alkoholu)	Wartości dla poszczególnych poziomów spożycia)	W analizie podstawowej przyjęto użyteczność jako pole powierzchni między krzywymi dla porównywanych interwencji uwzględniając w ten sposób różnice w jakości życia zależne od stosowanej terapii, nie uwzględniono jednak różnic związanych z poziomem spożycia a alkoholu. Alternatywny zestaw użyteczności uwzględnia różnice w jakości życia pacjentów w zależności od poziomu spożycia alkoholu (pomija jednak różnice związane ze stosowaną terapią)
3a	Występowanie powikłań – źródła danych	Minimalne wartości	Odnaleziono kilka źródeł danych pozwalających oszacować chorobowość szpitalną związaną z konkretnymi powikłaniami opisanymi kodami ICD-10. W ramach analizy podstawowej uwzględniono dane WHO jako najbardziej spójne z podstawowym źródłem (NIZP-PZH). W celu zbadania potencjalnych różnic związanych z przyjęciem danych z innych źródeł, w ramach analizy wrażliwości przyjęto minimum i maksimum zakresu zmienności
3b		Maksymalne wartości	
3c		Alternatywne dane dla „innych wypadków”	
4	Horyzont czasowy (5 lat)	1 rok	1 rok odpowiada okresowi obserwacji w badaniach randomizowanych
5	Występowanie powikłań (uwzględnione)	Nieuwzględnione	W podstawowej analizie uwzględniono zmniejszenie częstości występowania powikłań wynikające ze zmniejszenia spożycia a alkoholu (ryzyka szkód związanych ze spożywaniem a alkoholu). Ponieważ efekty te mogą ujawniać się w okresie dłuższym niż

			ten objęty modelowaniem w niniejszej analizie, w analizie wrażliwości wyznaczono wyniki bez uwzględniania powikłań.
--	--	--	---

Tabela 36. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego

Terapia	Kategoria	Scenariusz analizy							
		Podstawowy	1a	1b	1c	2	3a	3b	3c
Nalmefen + interwencja psychospołeczna	Koszty	■	■	■	■	■	■	■	■
	QALY	■	■	■	■	■	■	■	■
Interwencja psychospołeczna	Koszty	■	■	■	■	■	■	■	■
	QALY	■	■	■	■	■	■	■	■
Nalmefen + interwencja psychospołeczna vs interwencja psychospołeczna	Koszty	■	■	■	■	■	■	■	■
	QALY	■	■	■	■	■	■	■	■
	ICUR	■	■	■	■	■	■	■	■
	Cena progowa	■	■	■	■	■	■	■	■

Tabela 37. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego i pacjentów

Terapia	Kategoria	Scenariusz analizy							
		Podstawowy	1a	1b	1c	2	3a	3b	3c
Nalmefen + interwencja psychospołeczna	Koszty	■	■	■	■	■	■	■	■
	QALY	■	■	■	■	■	■	■	■
Interwencja psychospołeczna	Koszty	■	■	■	■	■	■	■	■
	QALY	■	■	■	■	■	■	■	■
Nalmefen + interwencja psychospołeczna vs interwencja psychospołeczna	Koszty	■	■	■	■	■	■	■	■
	QALY	■	■	■	■	■	■	■	■
	ICUR	■	■	■	■	■	■	■	■
	Cena progowa	■	■	■	■	■	■	■	■

Tabela 38. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – perspektywa społeczna

Terapia	Kategoria	Scenariusz analizy							
		Podstawowy	1a	1b	1c	2	3a	3b	3c
Nalmefen + interwencja psychospołeczna	Koszty	■	■	■	■	■	■	■	■
	QALY	■	■	■	■	■	■	■	■
Interwencja psychospołeczna	Koszty	■	■	■	■	■	■	■	■
	QALY	■	■	■	■	■	■	■	■
Nalmefen + interwencja psychospołeczna vs interwencja psychospołeczna	Koszty	■	■	■	■	■	■	■	■
	QALY	■	■	■	■	■	■	■	■
	ICUR	Nalmefen dominuje	Nalmefen dominuje	Nalmefen dominuje	Nalmefen dominuje	Nalmefen dominuje	Nalmefen dominuje	Nalmefen dominuje	Nalmefen dominuje
	Cena progowa	■	■	■	■	■	■	■	■

Tabela 39. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – roczny horyzont czasowy

Redukcja spożycia alkoholu u dorosłych uzależnionych pacjentów

Scenariusz 4	Kategoria	Perspektywa płatnika publicznego		Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów		Perspektywa społeczna	
		Scenariusz podst.	Horyzont roczny	Scenariusz podst.	Horyzont roczny	Scenariusz podst.	Horyzont roczny
	QALY	■	■	■	■	■	■
Interwencja psychospołeczna	Koszty	■	■	■	■	■	■
	QALY	■	■	■	■	■	■
Nalmefen + interwencja psychospołeczna vs interwencja psychospołeczna	Koszty	■	■	■	■	■	■
	QALY	■	■	■	■	■	■
	ICUR	■	■	■	■	■	■
	Cena progowa	■	■	■	■	■	■



Tabela 40. Wyniki analizy wrażliwości – występowanie powikłań

Scenariusz z 5	Kategoria	Perspektywa płatnika publicznego			Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów			Perspektywa społeczna		
		Scenariusz podst.	Brak powikłań	Brak powikłań w latach 2-5	Scenariusz podst.	Brak powikłań	Brak powikłań w latach 2-5	Scenariusz podst.	Brak powikłań	Brak powikłań w latach 2-5
	QALY	■	■	■	■	■	■	■	■	
Interwencja psychospołeczna	Koszty	■	■	■	■	■	■	■	■	
	QALY	■	■	■	■	■	■	■	■	
Nalmefen + interwencja psychospołeczna vs interwencja psychospołeczna	Koszty	■	■	■	■	■	■	■	■	
	QALY	■	■	■	■	■	■	■	■	
	ICUR	■	■	■	■	■	■	Nalmefen dominuje	Nalmefen dominuje	Nalmefen dominuje
	Cena progowa	■	■	■	■	■	■	■	■	■



4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności nalmefenu + interwencja psychospołeczna w porównaniu z interwencją psychospołeczną, stosowanymi w celu redukcji spożycia alkoholu u dorosłych pacjentów uzależnionych od alkoholu z utrzymującym się wysokim spożyciem alkoholu uczestniczących w niestacjonarnym programie leczenia obejmującym psychoterapię uzależnienia.

Terapia polegająca na redukcji spożycia alkoholu nalmefenem w połączeniu z interwencją psychospołeczną okazała się

Aby wartość ICUR oszacowanego w analizie podstawowej była równa progowi opłacalności wynoszącemu 111 381 PLN cena zbytu netto tabletki produktu leczniczego Selincro (nalmefen)

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują iż

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Selincro (nalmefen) w ramach wykazu leków refundowanych

Populacja i wielkość sprzedaży

Komentarz analityka: należy zauważyć że WHO rozgranicza wysoki oraz bardzo wysokie ryzyko picia. Kryteria WHO określające ryzyko wystąpienia szkód zdrowotnych w zależności od ilości spożywanego alkoholu mówią, że w przypadku wysokiego poziomu jest to norma 41–60 g alkoholu dla kobiet oraz 61–

Redukcja spożycia alkoholu u dorosłych uzależnionych pacjentów

100 g alkoholu dla mężczyzn. W przypadku bardzo wysokiego ryzyka picia normy wskazują na spożycie alkoholu na poziomie > 60 g u kobiet oraz > 100 g u mężczyzn.

W analizie Wnioskodawca przyjął, iż nie ma technologii alternatywnej dla Selincro. Na chwilę obecną w Polsce nie ma refundowanego żadnego produktu obejmującego wnioskowane wskazanie na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2014 r. Wnioskodawca przedstawił w analizie wpływu na budżet płatnika publicznego wyliczenia pokazujące koszt w przeliczeniu na tabletki preparatu.

Komentarz analityka: należy zauważyć, że Wnioskodawca [redacted] [redacted] W założeniu zostało przyjęte przez Wnioskodawcę, że średnio pacjent będzie przyjmować [redacted]. Dostępne są 2 prezentacje leku: opakowanie 7 oraz 14 tabletkowe. Należy mieć na uwadze też fakt, że NFZ nie będzie refundować kosztu Selincro rozliczanego na pojedyncze tabletki tylko na całe opakowania.

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

W opinii Wnioskodawcy, pacjenci będą przerywać leczenie w przypadku braku odpowiedzi, zatem przyjęcie rocznego dawkowania na poziomie dawkowania z pierwszego roku terapii ([redacted]) i stosowanie go we wszystkich kolejnych latach prognozy z dużym prawdopodobieństwem zawyży wpływ na budżet.

Preparat Selincro został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej stosunkowo niedawno – w lutym 2013 roku. Aktualnie nie jest refundowany w Polsce. Według Wnioskodawcy, liczba pacjentów leczonych aktualnie nalmefenem w Polsce wynosi ok. [redacted]

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

Wnioskodawca przyjął założenie w analizie podstawowej, że sprzedaż [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

Perspektywa

Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

Horyzont czasowy

Przyjęto 3-letni horyzont czasowy obejmujący lata 2014-2016.

Kluczowe założenia

Rozpatrywano następujące scenariusze analizy:

[Redacted text block]

Komentarz analityka:

[Redacted text block]

Koszty

[Redacted text block]

Tabela 41 Cena nalmefenu

Opakowanie, liczba dawek	Cena ex-factory	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena detaliczna	Odpłatność świadczeniobiorcy		Kwota refundacji	
					Za opak.	Za tabl.	Za opak.	Za tabl.
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

VAT = 8%, marża hurtowa = 5%

[Redacted text block]

Koszt wizyty w poradni leczenia uzależnień Wnioskodawca wycenił na podstawie Zarządzenia Nr 44/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 lipca 2012 roku na kwotę 76,67 PLN. Liczba wizyt w poradni uzależnień została oszacowana podstawie badań klinicznych dla nalmefenu na [REDAKTOWANO]. Koszt roczny wizyt dla jednego pacjenta wyniesie (przy założeniu jednostkowego kosztu wizyty w wynoszącej 76,67 PLN [REDAKTOWANO]).

Tabela 42 Koszty wizyty w poradni leczenia uzależnień

Rodzaj świadczenia	Liczba punktów NFZ	Średnia cena punktu NFZ	Koszt świadczenia
Wizyta w poradni leczenia uzależnień	9	8,52 PLN	76,67 PLN

Ograniczenia według wnioskodawcy:

1. „Obliczenia populacji bazujące na liczbie osób aktualnie leczonych z powodu uzależnienia (w celu uzyskania abstynencji) nie pozwalają uwzględnić pacjentów przerywających terapię z powodu nie wytrwania w abstynencji – a tacy pacjenci także będą grupą docelową dla nalmefenu.”

2. Liczbę pacjentów uzależnionych od alkoholu uczestniczących w niestacjonarnym programie leczenia obejmującym psychoterapię uzależnienia oszacowano jako liczbę pacjentów leczonych w ambulatoryjnych zakładach lecznictwa odwykowego (w celu uzyskania abstynencji) z danych NFZ. Rozszerzenie opcji terapeutycznych o taką strategię, której celem jest redukcja spożycia alkoholu, a nie natychmiastowa abstynencja, może w dłuższym okresie przyczynić się do zwiększenia liczby osób zgłaszających się na terapię. Jednakże z powodu zmiany podejścia do kwestii leczenia uzależnień – redukcja spożycia a nie jedynie abstynencja, będzie wymagało zmiany systemu co najmniej w okresie 3-5 lat.

3. Wielkość populacji refundacyjnej została oparta o dane dotyczące osób, które zgłosiły się na leczenia uzależnienia i one będą stanowiły główny cel terapeutycznych ze względu na poddawanie ich interwencji psychospołecznej. Stosowanie nalmefenu nie będzie możliwe bez tego typu interwencji.

4. Odsetek pacjentów o wysokim lub bardzo wysokim ryzyku szkód leczonych ambulatoryjnie oszacowano na podstawie opinii ekspertów. [REDAKTOWANO]

5. W analizie uwzględniono parametr dotyczący preferencji pacjentów w zakresie strategii terapeutycznej: redukcja albo abstynencja. Wartość tego parametru została oszacowana na podstawie opublikowanych badań. W Polsce w chwili obecnej brak jest doświadczeń dotyczących leczenia ukierunkowanego na redukcję szkód i trudno określić czy wykorzystane dane odpowiadają preferencjom polskich pacjentów. Wykorzystane źródła danych są najlepszymi dostępnymi dowodami naukowymi.

6. [REDAKTOWANO]

7. Dane dotyczące zużycia nalmefenu przyjęto na podstawie zużycia leku w badaniach randomizowanych o okresie obserwacji od 6 do 12 miesięcy. W podstawowej analizie przyjęto, że wszyscy pacjenci będą stosować lek z częstotliwością [REDAKTOWANO]. W praktyce jednak pacjenci, u których terapia okaże się nieskuteczna lub tacy u których osiągnięto cel terapeutyczny będą zaprzestawać leczenia. Aspekt ten może się okazać bardzo istotny z punktu widzenia oszacowań kosztów refundacji nalmefenu, w

analizie wrażliwości w skrajnym scenariuszu wykazano, że wydatki inkrementalne mogą

Ograniczenia według Agencji:

1. Należy zauważyć, że Wnioskodawca nie przedstawia kosztów dla budżetu płatnika publicznego w przeliczeniu na opakowania preparatu. W założeniu zostało przyjęte przez Wnioskodawcę, że średnio pacjent będzie przyjmował [REDAKTOWANE] roku. Dostępne są 2 prezentacje leku: opakowanie 7 oraz 14 tabletkowe. Należy mieć na uwadze też fakt, że NFZ nie będzie refundować kosztu Selincro rozliczanego na pojedyncze tabletki tylko na całe opakowania.

Jeżeli średnie miesięczne zużycie tabletek wzrośnie z proponowanego poziomu [REDAKTOWANE]

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 43. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	?/ TAK	Z uwagi na fakt niepewności zachowania się rynku w momencie wprowadzenia refundacji Selincro nie jest możliwe precyzyjnie odpowiedzieć czy dojdzie do stabilizacji rynku
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	Wnioskodawca przedstawił jedynie przeliczenia związane z wpływem na budżet płatnika dla tabletek, nie przedstawiono scenariuszy obejmujących wpływ na budżet w przeliczeniu na opakowania preparatu Selincro
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Technologią alternatywną jest jedynie terapia psychospołeczna
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	NIE	Wnioskodawca wnioskuje o utworzenie odrębnej grupy limitowej. Argumentuje to faktem, że Selincro będzie stosowane dłużej niż 30 dni (przewlekle stosowane).
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	NIE	Wnioskodawca przedstawił jedynie przeliczenia związane z wpływem na budżet płatnika dla tabletek, nie przedstawiono scenariuszy obejmujących wpływ na budżet w przeliczeniu na opakowania preparatu Selincro
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Nie stwierdzono.

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	██████████ ██████████ ██████████
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	██████████ ██████████ ██████████
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	██████████ ██████████ ██████████
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	██████████ ██████████ ██████████
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	██████████ ██████████ ██████████

Wnioskodawca w swojej analizie wpływu na budżet zamieścił oszacowanie kosztów związanych z przeliczeniem kosztów na tabletki a nie na opakowania. W podrozdziale 5.3.2. Obliczenia własne Agencji zostały umieszczone wyliczenia analityków AOTM dotyczące kosztów wyliczonych na podstawie opakowań leku Selincro.

W scenariuszu istniejącym, przy braku refundacji nalmefenu ze środków publicznych, koszty ponoszone przez płatnika publicznego związane z leczeniem pacjentów z populacji refundacyjnej będą obejmowały wyłącznie interwencję psychospołeczną i wyniosą od ██████████

Redukcja spożycia alkoholu u dorosłych uzależnionych pacjentów

█ Koszty ponoszone w perspektywie wspólnej wyniosą od █
█

Tabela 45. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący (PLN)

Kategoria	2014	2015	2016
Perspektywa płatnika publicznego			
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█			
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█

W przypadku podjęcia decyzji o refundacji nalmefenu ze środków publicznych zgodnie z wnioskowanymi warunkami, wydatki płatnika publicznego na ten lek wyniosą █

█ Całkowite wydatki płatnika publicznego w populacji refundacyjnej wyniosą od █
█

Wydatki w perspektywie wspólnej na nalmefen wyniosą od █
█ a całkowite wydatki: █.

Tabela 46. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy (PLN)

Kategoria	2014	2015	2016
Perspektywa płatnika publicznego			
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█			
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█

Prognozowany █ wydatków płatnika publicznego związany z finansowaniem nalmefenu w populacji refundacyjnej wyniesie █

█ wydatków w perspektywie wspólnej wyniesie w kolejnych latach █
█ kosztów związany będzie jedynie z wydatkami na nalmefen.

Tabela 47 Wydatki inkrementalne w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej (PLN)

Kategoria	2014	2015	2016
Perspektywa płatnika publicznego			
██████████	██████████	██████████	██████████
████████████████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
██			
██████████	██████████	██████████	██████████
████████████████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Z uwagi na fakt przedstawienia przez Wnioskodawcę w analizie wpływu na budżet płatnika publicznego oszacowań przedstawionych na podstawie ilości tabletek zużywanych przez pacjentów w ciągu roku trwania terapii, przeprowadzono własne obliczenia. Zostały one opracowane na potrzeby wyliczeń związanych z oszacowaniem kosztów leków w przeliczeniu na opakowania. Takie postępowanie było podyktowane faktem, że NFZ nie rozlicza kosztu leków na podstawie ilości zużywanych tabletek tylko na podstawie ilości opakowań danego preparatu. W opinii Wnioskodawcy „średnia wartość nie oznacza, że każdy pacjent przyjmuje taką samą liczbę tabletek- część pacjentów potrzebuje mniejszą, a część większą ich liczbę. W analizowanej sytuacji pacjenci potrzebują rocznie przeciętnie ██████████ opakowań preparatu (Selincro 7 tabl./ 14 tabl.) ██████████. Uwzględnianie „westage” na poziomie pojedynczych pacjentów nie da takich samych rezultatów jak uwzględnienie „westage” na poziomie średniego zużycia. Średnie zużycie leku w tabletkach nie powinno być bezpośrednio przekładane na liczbę opakowań i zaokrąglane w górę.” Z uwagi na kilka możliwości wykonania zestawień poniżej w tabeli zamieszczono szacowany koszt różnych schematów związanych z zakupem leków. Do dalszych obliczeń wzięto najniższą kwotę całkowitego kosztu leczenia nalmefenem (wyboldowano) tj. ██████████ ██████████. Koszt rocznego leczenia jednego pacjenta wyniesie wtedy ██████████

Dodatkowo wyliczono cenę detaliczną opakowania 7 tabletkowego, która wyniosła ██████████.

Tabela 48 Cena nalmefenu w opakowaniu 7 tabletkowym

Opakowanie, liczba dawek	Cena ex-factory	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena detaliczna	Odpłatność świadczeniobiorcy		Kwota refundacji	
					Za opak.	Za tabl.	Za opak.	Za tabl.
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

VAT = 8%, marża hurtowa = 5%

Tabela 49 Zestawienie kosztów inkrementalnych przy różnych opcjach prezentacji leku Selincro

Ilość opakowań	Koszt (PLN)		
	2014 r.	2015 r.	2016r.
████████████████████			
████████████████████	██████████	██████████	██████████
████████████████████	██████████	██████████	██████████
████████████████████	██████████	██████████	██████████

Tabela 51 Scenariusz podstawowy w perspektywie wspólnej (PLN)

Rok	Koszty	Sc. istniejący	Sc. nowy	Koszt inkrementalny
■	■	■	■	■
	■	■	■	
	■	■	■	
■	■	■	■	■
	■	■	■	
	■	■	■	
■	■	■	■	■
	■	■	■	
	■	■	■	

Według założeń Agencji w wariantcie minimalnym przy braku refundacji nalmeferu ze środków publicznych, koszty ponoszone przez płatnika publicznego związane z leczeniem pacjentów z populacji refundacyjnej będą obejmowały wyłącznie interwencję psychospołeczną i wyniosą od ■ w scenariuszu istniejącym. Koszty ponoszone w perspektywie wspólnej będą takie same.

W scenariuszu nowym, wydatki płatnika publicznego związane z refundacją Selincro wyniosą ■. Całkowite wydatki płatnika publicznego w populacji refundacyjnej wyniosą od ■.

Wydatki w perspektywie wspólnej na nalmefen w scenariuszu nowym wyniosą od ■. Całkowite wydatki w perspektywie wspólnej wyniosą od ■.

Tabela 52 Scenariusz minimalny w perspektywie płatnika publicznego (PLN)

Rok	Koszty	Sc. istniejący	Sc. nowy	Koszt inkrementalny
■	■	■	■	■
	■	■	■	
	■	■	■	
■	■	■	■	■
	■	■	■	
	■	■	■	
■	■	■	■	■
	■	■	■	
	■	■	■	

Tabela 53 Scenariusz minimalny w perspektywie wspólnej (PLN)

Rok	Koszty	Sc. istniejący	Sc. nowy	Koszt inkrementalny
■	■	■	■	■
	■	■	■	

Redukcja spożycia alkoholu u dorosłych uzależnionych pacjentów

Według założeń Agencji w wariantcie maksymalnym przy braku refundacji nalmefenu ze środków publicznych, koszty ponoszone przez płatnika publicznego związane z leczeniem pacjentów z populacji refundacyjnej będą obejmowały wyłącznie interwencję psychospołeczną i wyniosą od [REDACTED] [REDACTED] w scenariuszu istniejącym. Koszty ponoszone w perspektywie wspólnej będą takie same.

W scenariuszu nowym, wydatki płatnika publicznego związane z refundacją Selincro wyniosą [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

Wydatki w perspektywie wspólnej na nalmefen w scenariuszu nowym wyniosą od [REDACTED] [REDACTED] Całkowite wydatki w perspektywie wspólnej wyniosą od [REDACTED] [REDACTED]

Tabela 54 Scenariusz maksymalny w perspektywie płatnika publicznego (PLN)

Rok	Koszty	Sc. istniejący	Sc. nowy	Koszt inkrementalny

Scenariusz maksymalny w perspektywie wspólnej (PLN)

Rok	Koszty	Sc. istniejący	Sc. nowy	Koszt inkrementalny

W poniższej tabeli zebrano wyniki kosztów inkrementalnych w poszczególnych scenariuszach. W przypadku oszacowań Wnioskodawcy koszt inkrementalny w scenariuszu podstawowym dla płatnika publicznego jest niższy i waha się od [redacted] r. Wyniki dla perspektywy wspólnej są wyższe i wynoszą odpowiednio [redacted]. Należy pamiętać, że Wnioskodawca wykonał oszacowania w przeliczeniu na tabletki preparatu Selincro a nie na opakowania.

W przypadku oszacowań przeprowadzonych przez Agencję w przeliczeniu na opakowania preparatu Selincro, koszt inkrementalny w perspektywie NFZ w scenariuszu podstawowym wyniesie [redacted]. Wyniki dla perspektywy wspólnej są wyższe i wynoszą odpowiednio [redacted].

W scenariuszu minimalnym koszty inkrementalne będą odpowiednio niższe i w perspektywie NFZ będą wahać się od [redacted].

W scenariuszu maksymalnym koszty inkrementalne w perspektywie NFZ będą wahać się od [redacted].

Tabela 55 Koszty inkrementalne w przypadku pozytywnej decyzji w kwestii refundacji preparatu Selincro w scenariuszu podstawowym, minimalnym oraz maksymalnym

Scenariusz	Perspektywa	Koszt inkrementalny (PLN)		
		2014	2015	2016
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Analiza wrażliwości

W ramach analizy podstawowej Wnioskodawca badano założenia dotyczące liczebności populacji i zużycia nalmefenu. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości.

Przy założeniu zużycia nalmefenu w [redacted] zgodnie z analizą ekonomiczną, tj. na przeciętnym poziomie [redacted] w ciągu roku (średnia na wszystkich pacjentów rozpoczynających leczenie w 1. roku), wydatki inkrementalne zmniejszają się [redacted]. Przyjęcie alternatywnych założeń dotyczących populacji powoduje [redacted].

Tabela 56 Wydatki inkrementalne – analiza wrażliwości

Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach	Kategoria	Perspektywa płatnika publicznego [mln PLN]			Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów [mln PLN]		
			2014	2015	2016	2014	2015	2016
Wyniki główne	-	Wydatki na terapię nalmefenem	■	■	■	■	■	■
		Wydatki całkowite	■	■	■	■	■	■
Zużycie nalmefenu	■	Wydatki na terapię nalmefenem	■	■	■	■	■	■
		Wydatki całkowite	■	■	■	■	■	■
Odsetek pacjentów z wysokim lub bardzo wysokim DRL	51,5%	Wydatki na terapię nalmefenem	■	■	■	■	■	■
		Wydatki całkowite	■	■	■	■	■	■
Odsetek pacjentów preferujących jako cel terapii redukcję szkód od całkowitej abstynencji	24,6%	Wydatki na terapię nalmefenem	■	■	■	■	■	■
		Wydatki całkowite	■	■	■	■	■	■

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem analizy było oszacowanie prawdopodobnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Selincro (nalmefen) w ramach wykazu leków refundowanych.

Populację docelową stanowili dorośli pacjenci uzależnieni od alkoholu, u których występuje wysoki poziom ryzyka picia (DRL, ang. Drinking risk level, wg kryteriów WHO: powyżej 60 g/dzień czystego alkoholu u mężczyzn, 40g/dzień czystego alkoholu u kobiet), bez fizycznych objawów z odstawienia, niewymagających natychmiastowej detoksykacji. Produkt leczniczy Selincro należy przepisywać jedynie w połączeniu ze stałym wsparciem psychospołecznym ukierunkowanym na przestrzeganie zasad leczenia i redukcję spożycia alkoholu. Leczenie produktem leczniczym Selincro należy rozpoczynać jedynie u pacjentów, u których DRL utrzymuje się na wysokim poziomie po dwóch tygodniach od wstępnej oceny.

Rozpatrywano następujące scenariusze analizy:

Scenariusz aktualny zakłada

• **Scenariusz nowy** zakłada

Wnioskodawca przygotował model wpływu na budżet w wersji elektronicznej w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft Office Excel 2007.

Z uwagi na fakt przedstawienia przez Wnioskodawcę w analizie wpływu na budżet płatnika publicznego oszacowań przedstawionych na podstawie ilości tabletek zużywanych przez pacjentów w ciągu roku trwania terapii, przeprowadzono przez Agencję własne wyliczenia. Zostały one opracowane na potrzeby wyliczeń związanych z oszacowaniem kosztów leków w przeliczeniu na opakowania. Takie postępowanie było podyktowane faktem, że NFZ nie rozlicza kosztu leków na podstawie ilości zużywanych tabletek tylko na podstawie ilości opakowań danego preparatu. Z uwagi na kilka możliwości wykonania zestawień poniżej w tabeli zamieszczono szacowany koszt różnych schematów związanych z zakupem leków. Do dalszych obliczeń wzięto najniższą kwotę całkowitego kosztu leczenia nalmefenem (wyboldowano) tj. 9 opakowań 14 tabletkowych oraz 1 opakowanie 7 tabletkowe (razem 133 tabletki).

Wyniki:

Czynnikiem wpływającym na to jest koszt zakupu leku Selincro.

Na podstawie oszacowań Wnioskodawcy (przeliczenia na tabletki), w wyniku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji nalmefenu, wydatki inkrementalne z perspektywy NFZ w scenariuszu podstawowym przewidywany kosztów będzie na poziomie .

Natomiast z perspektywy wspólnej koszty związane z refundacją nalmefenu

przewidywany kosztów będzie na poziomie

Na podstawie oszacowań Agencji (przeliczenia na opakowania), w wyniku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji nalmefenu, wydatki inkrementalne z perspektywy NFZ w scenariuszu podstawowym przewidywany kosztów będzie na poziomie

Natomiast z perspektywy wspólnej koszty związane z refundacją nalmefenu

roku przewidywany kosztów będzie na poziomie

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Wnioskodawca nie przedstawił rozwiązań dotyczących instrumentu dzielenia ryzyka.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest przedstawienie mechanizmu, który spowoduje uwolnienie środków finansowych płatnika publicznego w wysokości odpowiadającej w celu redukcji spożycia alkoholu u dorosłych pacjentów u których występuje wysoki poziom

8. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

Dnia 6.06.2014 r. przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji klinicznych na stronach internetowych następujących instytucji: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), National Health and Medical Research Council (NHMRC), Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE), National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) oraz New Zealand Guidelines Group (NZGG) a także innych instytucji zajmujących się problematyką związaną z wnioskowanym wskazaniem. Ze względu na ograniczenia czasowe nie uwzględniano opracowań, dla których nie były dostępne abstrakty. Przy wyszukiwaniu uwzględniono ograniczenie językowe - ze względu na ograniczone umiejętności językowe nie było możliwości przeprowadzenia przeszukiwań we wszystkich źródłach informacji wskazywanych w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych Agencji, jak również nie było możliwości włączenia opracowań opublikowanych w języku innym niż angielski i polski.

8.1. Rekomendacje kliniczne

Do niniejszego pracowania włączono 2 publikacje dotyczące zaleceń postępowania terapeutycznego w leczeniu uzależnienia od alkoholu z zastosowaniem nalmefenu. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Badań nad Uzależnieniami i Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego wskazują nalmefen jako substancję o udokumentowanej skuteczności w długoterminowej terapii wspierającej utrzymywanie abstynencji lub zmniejszającej ilość wypijanego alkoholu i intensywność jego picia. Natomiast British Association for Psychopharmacology rekomenduje zastosowanie nalmefenu w zapobieganiu nawrotom choroby i utrzymaniu abstynencji.

Tabela 58. Przegląd rekomendacji klinicznych

Lp.	Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja
1	<p>Sekcja Farmakoterapii Polskiego Towarzystwa Badań nad Uzależnieniami (PTBU) i Sekcja Psychofarmakologii Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (PTP)</p> <p>2013</p>	<p>Długoterminowa farmakoterapia wspierająca utrzymywanie abstynencji lub zmniejszająca spożycie alkoholu u osób uzależnionych od alkoholu.</p>	<p>Nalmefen należy do leków pierwszego rzutu, tj. leków o udokumentowanej skuteczności w długoterminowej terapii wspierającej utrzymywanie abstynencji lub zmniejszającej ilość wypijanego alkoholu i intensywność jego picia. Nalmefen jest antagonistą receptorów opioidowych, który zmniejsza intensywność epizodów picia oraz liczbę dni, w których dochodzi do epizodu ciężkiego picia. Zgodnie z ChPL, lek powinien być stosowany w modelu „w razie potrzeby”. W modelu tym o przyjęciu nalmefenu decyduje sam pacjent, szacując możliwość wystąpienia okazji do spożycia alkoholu, czyli sytuacji zwiększonego ryzyka. Nalmefen można stosować u pacjentów, u których średnie dzienne spożycie alkoholu jest większe niż 60 g/dobę dla mężczyzn, lub 40 g/dobę dla kobiet – po dwóch tygodniach od wstępnej oceny, która – zgodnie z ChPL i protokołem badań przedrejestracyjnych – powinna poprzedzać włączenie leczenia. Korzystny efekt leku wydaje się bardziej nasilony u osób spożywających większe ilości alkoholu na początku terapii i niezmniejszających spożycia po ocenie wstępnej.</p>

Lp.	Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja
			W wypadku korzystnych zmian w zachowaniu osoby leczonej (istotne zmniejszenie picia) lek może być stosowany przez 6–12 miesięcy. Jednak optymalny czas leczenia nie jest możliwy do sprecyzowania na podstawie dostępnych wyników badań.
2	British Association for Psychopharmacology (BEP) 2012	Wytyczne dotyczące farmakoterapii uzależnień, nadużywania i chorób współistniejących	Nalmefen (antagonista receptorów opioidowych) jest zalecany w celu zapobiegania nawrotom choroby i utrzymania abstynencji. Nalmefen stanowi alternatywę dla preparatu naltrekson. Badania wykazały, iż nalmefen ma lepszy profil bezpieczeństwa niż naltrekson a dodatkowo, jego stosowanie wiąże się z mniejszym ryzykiem uszkodzenia wątroby. Zaleca się podawanie leków ułatwiających utrzymanie abstynencji lub zmniejszających spożycie alkoholu jedynie w połączeniu z interwencjami psychospołecznymi.

8.2. Rekomendacje refundacyjne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- HAS – Haute Autorité de Santé;
- SMC – Scottish Medicines Consortium
- Ontario – Ministry of Health and Long-Term Care;
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health;
- PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee;
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee;
- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence.

Odnaleziono 2 publikacje dotyczące stanu finansowania wnioskowanej substancji w innych krajach. Preparat Selincro (nalmefen) jest rekomendowany przez NHS Szkocji do stosowania w celu zmniejszenia spożycia alkoholu u dorosłych pacjentów z uzależnieniem od alkoholu, którzy mają wysoki poziom ryzyka spożywania alkoholu (DRL). Nalmefen znalazł się również na liście leków refundowanych we Francji, po uzyskaniu pozytywnej rekomendacji HAS.

Tabela 59. Informacje o stanie finansowania nalmefenu (Selincro)

Lp.	Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja
1	SMC (2013)	Selincro (nalmefen), tabletki powlekane, 18 mg	Selincro (nalmefen) jest rekomendowany przez NHS Szkocji do stosowania w celu zmniejszenia spożycia alkoholu u dorosłych pacjentów z uzależnieniem od alkoholu, którzy mają wysoki poziom ryzyka spożywania alkoholu (DRL), bez fizycznych objawów odstawienia i którzy nie wymagają natychmiastowej detoksykacji. Nalmefen powinien być przepisywany tylko w połączeniu z ciągłym wsparciem psychospołecznym koncentrującym się na przestrzeganiu leczenia i ograniczeniu spożycia alkoholu. Terapię nalmefenem należy rozpoczynać tylko u pacjentów, którzy dwa tygodnie po wstępnym badaniu, nadal mają wysoki poziom DRL.
2	HAS (2013)	Selincro (nalmefen), tabletki powlekane, 18 mg	Selincro (nalmefen) znajduje się na liście leków refundowanych we wskazaniu: zmniejszenie spożycia alkoholu u dorosłych pacjentów z uzależnieniem od alkoholu o wysokim ryzyku spożycia alkoholu, którzy nie mają objawów fizycznych.

8.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Do niniejszego pracowania włączono 2 publikacje dotyczące zaleceń postępowania terapeutycznego w leczeniu uzależnienia od alkoholu z zastosowaniem nalmefenu. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Badań nad Uzależnieniami i Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego wskazują nalmefen jako substancję

o udokumentowanej skuteczności w długoterminowej terapii wspierającej utrzymywanie abstynencji lub zmniejszającej ilość wypijanego alkoholu i intensywność jego picia. Natomiast British Association for Psychopharmacology rekomenduje zastosowanie nalmefenu w zapobieganiu nawrotom choroby i utrzymaniu abstynencji. Odnaleziono ponadto 2 publikacje dotyczące stanu finansowania wnioskowanej substancji w innych krajach. Preparat Selincro (nalmefen) jest rekomendowany przez NHS Szkocji do stosowania w celu zmniejszenia spożycia alkoholu u dorosłych pacjentów z uzależnieniem od alkoholu, którzy mają wysoki poziom ryzyka spożywania alkoholu (DRL). Nalmefen znalazł się również na liście leków refundowanych we Francji, po uzyskaniu pozytywnej rekomendacji HAS.

Podsumowanie rekomendacji klinicznych				
Organizacja	Rok	Kraj/regio n	Rekomendacje	
			Pozytywna (+) /negatywna (-)	Uwagi
Sekcja Farmakoterapii Polskiego Towarzystwa Badań nad Uzależnieniami (PTBU) i Sekcja Psychofarmakologii Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (PTP)	2013	Polska	+	Nalmefen należy do leków pierwszego rzutu, tj. leków o udokumentowanej skuteczności w długoterminowej terapii wspierającej utrzymywanie abstynencji lub zmniejszającej ilość wypijanego alkoholu i intensywność jego picia
British Association for Psychopharmacology	2012	Wielka Brytania	+	Nalmefen jest zalecany w celu zapobiegania nawrotom i utrzymaniu abstynencji,
Podsumowanie rekomendacji finansowych				
Organizacja	Rok	Kraj/regio n	Rekomendacje	
			Pozytywna (+) /negatywna (-)	Uwagi
SMC	2013	Szkocja	+	Selincro (nalmefen) jest rekomendowany przez NHS Szkocji do stosowania w celu zmniejszenia spożycia alkoholu u dorosłych pacjentów z uzależnieniem od alkoholu, którzy mają wysoki poziom ryzyka spożywania alkoholu (DRL), bez fizycznych objawów odstawienia i którzy nie wymagają natychmiastowej detoksykacji.
HAS	2013	Francja	+	Selincro (nalmefen) znajduje się na liście leków refundowanych we wskazaniu: zmniejszenie spożycia alkoholu u dorosłych pacjentów z uzależnieniem od alkoholu o wysokim ryzyku spożycia alkoholu, którzy nie mają objawów fizycznych.

9. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

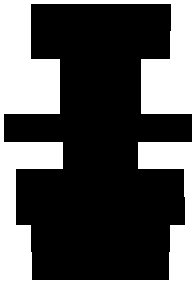
Tabela 60. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Kraj	Dostępność w aptekach	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■

10. Opinie ekspertów

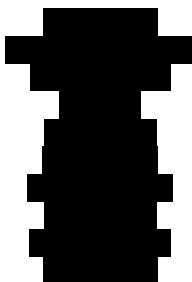
Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 61. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania produktu leczniczego Selincro (nalmefen)

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
<p>Dr n. med. Lech Grodzki Konsultant Wojewódzki w dziedzinie zdrowia publicznego</p>	<p>„Dosyć niska skuteczność leczenia dotychczasowymi metodami (max: 20-25 %)-przedmiotowy lek oraz nowe kierunki terapeutyczne mogą zwiększyć tę skuteczność</p> <ul style="list-style-type: none"> - należy wprowadzić nowe metody, w tym leki w celu ograniczenia szkód - nie wszyscy pacjenci zgłaszający się do leczenia decydują się na całkowitą abstynencję przeważającą część osób ponoszących szkody związane z piciem alkoholu nie trafia do leczenia uzależnień i leczenie ich możliwe byłoby w podstawowej opiece zdrowotnej” 	-	<p>„Posiadam tylko zewnętrzne (obce) oceny skuteczności leku. Prowadzone przez nasz Ośrodek grupy pacjentów były dotychczas zbyt małe i nasze obserwacje trwają jeszcze zbyt krótko. Dotychczasowe wyniki nie mogą być jednoznacznie ocenione.”</p>
	<p>„Brak innych leków refundowanych do stosowania we wskazaniu redukcji spożycia alkoholu w leczeniu uzależnienia od alkoholu.</p> <p>Wysoki koszt nalmefenu oraz innych zarejestrowanych i skutecznych leków we wskazaniu do leczenia uzależnienia od alkoholu znacząco ogranicza dostępność farmakoterapii dla większości pacjentów uzależnionych, którzy z reguły rekrutują się z najmniej zamożnych warstw społeczeństwa (ponad połowa osób leczonych odwykowo jest bezrobotnych).</p> <p>Wykazana w rzetelnych badaniach wielośrodkiem skuteczność nalmefenu w ograniczaniu spożycia alkoholu u osób uzależnionych a tym samym szansa na długoterminowy efekt w ograniczaniu szkód zdrowotnych związanych z piciem alkoholu.”</p>	<p>„Wysoki koszt leku przy powszechnym stosowaniu (mało spodziewanym) mógłby stanowić obciążenie dla budżetu przeznaczonego na refundację.”</p>	<p>„Brak środków farmakologicznych finansowanych ze środków publicznych do stosowania w leczeniu uzależnienia od alkoholu w naszym kraju (w krajach ościennych leki w tym wskazaniu są refundowane) oraz wysoki koszt zarejestrowanych leków prowadzi do ograniczonego dostępu znaczącej liczby pacjentów uzależnionych od alkoholu do leków, a co się z tym wiąże - znikomego udziału farmakoterapii w leczeniu w Polsce tej choroby o wielu groźnych konsekwencjach. Skuteczność dominujących poza farmakologicznych metod (psychoterapeutycznych) leczenia uzależnienia od alkoholu jest ograniczona. Umożliwienie szerszej dostępności leku/ów i stosowanie w połączeniu z psychoterapią mogłoby zwiększyć szansę na efektywność leczenia odwykowego w Polsce. Uważam, że lek powinien być <u>współfinansowany ze środków publicznych w terapii osób uzależnionych od alkoholu w celu ograniczenia spożycia alkoholu u osób o wysokim ryzyku szkód związanych z piciem alkoholu w</u></p>

¹⁹ na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://appsso.eurostat.ec.europa.eu/nui/submitViewTableAction.do/>)

Redukcja spożycia alkoholu u dorosłych uzależnionych pacjentów

			połączeniu (wyłącznie) z metodami psychoterapeutycznymi. Ograniczyłbym finansowanie leku do przypadków, gdy terapia odwykowa lub inna interwencja psychospołeczna nie prowadzi do ograniczenia spożycia alkoholu przed włączeniem leku (zgodnie z rejestracją europejską nalmefenu w EMA).”
Krzysztof Walczewski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie psychiatrii	„Udokumentowana skuteczność kliniczna“	-	„Epidemia uzależnień, zwłaszcza uzależnienie od alkoholu, powoduje konieczność rozszerzenia zakresu leków stosowanych w tym schorzeniu. Nalmefen jest stosowany w zaawansowanej chorobie w celu ograniczenia późnych, dotkliwych jej skutków. Potencjalnie może przedłużyć życie i sprawność chorych ograniczając zakres zmian narządowych.“
	„Ponieważ przyjmowanie Selincro, jak wynika z badań, ma powodować ograniczenie dziennego spożycia alkoholu i zmniejszenie liczby dni intensywnego picia, można byłoby spróbować uzyskać taki efekt u osób pijących szkodliwie lub tych, u których obecne są niezbyt nasilone objawy uzależnienia (1-2 z listy objawów). Procedura ewentualnego zastosowania refundowanego leku powinna być przedyskutowana, uzgodniona i szczegółowo opisana przez zespół złożony z teoretyków i praktyków w leczeniu uzależnienia od alkoholu. „	„Zastanawiające jest także to, że brak jest badań długoterminowych nad skutecznością stosowania nalmefenu u osób uzależnionych od alkoholu chociaż nalmefen został odkryty czterdzieści lat temu. Lek nie będzie skuteczny w przypadkach głębszego uzależnienia, a u osób z dużymi szkodami zdrowotnymi spowodowanymi przez alkohol nie powinien być stosowany ze względu na poważne uszkodzenia wątroby i nerek. Ograniczanie szkód zdrowotnych u osób z zaawansowanym uzależnieniem, przy refundacji 30%, na pewno nie zmieni sytuacji, bowiem te osoby nigdy nie zdecydują się na wydanie na jedną tabletkę kwoty (w przypadku refundacji) ok. 7 zł., za którą można kupić dwie butelki najtańszego wina i jeszcze trochę pieniędzy oszczędzić. Ewentualna refundacja Selincro otworzyłaby furtkę do starań o refundację innych	Negatywne

Redukcja spożycia alkoholu u dorosłych uzależnionych pacjentów

		leków stosowanych w ograniczaniu picia alkoholu (akamprozat, naltrekson, disulfiram). Nasuwa się bowiem pytanie – dlaczego miałyby być refundowany tylko nalmefen?”	
Prof. dr hab. Marek Jarema Konsultant Krajowy w dziedzinie psychiatrii	„W leczeniu uzależnienia od alkoholu, zamiast położenia nacisku przede wszystkim na zachowanie absolutnej abstynencji, dąży się obecnie do ograniczenia spożycia alkoholu i szkód z tym związanych. Strategia taka nie zakłada wymogu absolutnej abstynencji, który to wymóg bardzo często bywał podstawą do odrzucania leczenia przez osoby uzależnione, albo do przerywania leczenia, bądź do niestosowania się do zaleceń (braku współpracy w leczeniu). Dlatego stosowanie produktu leczniczego który wspomaga tę strategię poprzez efekty w postaci redukcji spożycia alkoholu, jest nowoczesną formą terapii uzależnienia od alkoholu i powinno być finansowane ze środków publicznych. Ograniczenie spożywania alkoholu przez osoby uzależnione sprzyja bowiem naprawie szkód wywołanych uzależnieniem albo zmniejsza ryzyko powstania takich szkód, w związku z uzależnieniem od alkoholu. Tak więc, wspomniana technologia medyczna nie tylko wpływa korzystanie na samo uzależnienie od alkoholu ale też zmniejsza szkody (lub ryzyko szkód) psychiczne i somatyczne wynikające z uzależnienia od alkoholu”	„Nie znam argumentów”	Powinna być finansowana zgodnie z argumentacją w punkcie „ZA“

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 31 stycznia 2014 r. znak MZ-PLR-460-20317-3/KB/14 dotyczy przygotowania na podstawie art. 35 ust 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.) analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji, w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych Selincro (nalmefen), tabletki powlekane, 18 mg x 7 tabl., Selincro (nalmefen), tabletki powlekane, 18 mg x 14 tabl. we wskazaniu: redukcja spożycia alkoholu u dorosłych uzależnionych pacjentów, u których występuje wysokie ryzyko picia, bez fizycznych objawów z odstawienia, niewymagających natychmiastowej detoksykacji.

Problem zdrowotny

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) definiuje uzależnienie od alkoholu jako ciągłą lub okresową utratę kontroli nad spożywaniem alkoholu pomimo negatywnych konsekwencji. Jako rozszerzenie definicji, WHO prezentuje stanowisko Amerykańskiego Towarzystwa Medycyny Uzależnień, które określa uzależnienie od alkoholu jako chorobę przewlekłą, związaną z czynnikami genetycznymi, psychospołecznymi i środowiskowymi, wpływającymi na jej rozwój i objawy. Choroba, charakteryzuje się ponadto, zaburzeniami somatycznymi, behawioralnymi i poznawczymi, w których picie alkoholu staje się priorytetowe nad innymi poprzednio ważniejszymi zachowaniami.

Alternatywne technologie medyczne

Podstawową formą terapii uzależnienia od alkoholu jest interwencja psychospołeczna. Leczenie farmakologiczne stanowi uzupełnienie psychoterapii, a spośród dostępnych leków w leczeniu pierwszego rzutu wymieniane najczęściej są: nalmefen, naltrekson oraz akamprozat - wskazywane najczęściej, jako leki, które powinny być stosowane wyłącznie u chorych zmotywowanych do podtrzymania abstynencji po wcześniejszej detoksykacji.

Skuteczność kliniczna

Analiza kliniczna dotyczyła oceny skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa nalmefenu (Selincro[®]) stosowanego w redukcji spożycia alkoholu u dorosłych pacjentów uzależnionych od alkoholu z wysokim lub bardzo wysokim ryzykiem szkód związanych ze spożywaniem alkoholu (DRL). Zidentyfikowano 3 randomizowane badania kliniczne (ESENSE 1, ESENSE 2 i SENSE) bezpośrednio porównujące NLM z PLC, w połączeniu z interwencją psychospołeczną. Odnaleziono ponadto trzy przeglądy systematyczne (Aubin 2013, Miller 2011, Rosner 2010) dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania agonistów receptorów opioidowych, w tym nalmefenu.

Analiza kliniczna potwierdziła przewagę nalmefenu w porównaniu z placebo w połączeniu ze wsparciem psychospołecznym w odniesieniu do pierwszorzędowych punktów końcowych, tj. redukcji liczby dni z dużym spożyciem alkoholu oraz całkowitego dobowego spożycia alkoholu. Ponadto wykazano, że stosowanie nalmefenu redukuje nasilenie choroby mierzone w skali CGI-S oraz poprawia ogólny stan zdrowia oceniany na podstawie skali CGI-I.

Bezpieczeństwo stosowania

Ciężkie działania niepożądane raportowane były u podobnego odsetka pacjentów w obu grupach. Działania niepożądane ogółem występowały częściej w grupie NLM niż PLC (77% vs 67%), przy czym najczęściej miały nasilenie łagodne lub umiarkowane, występowały na początku badania i utrzymywały się do kilku dni od rozpoczęcia leczenia. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania z powodu działań niepożądanych był również wyższy w grupie nalmefenu. Do działań niepożądanych raportowanych znamienne częściej w grupie pacjentów stosujących nalmefen należały: bezsenność, ból głowy, nadmierne pocenie, nudności, wymioty, zaburzenia snu, zawroty głowy, zmęczenie, niedoczulica, tachykardia i zmniejszenie apetytu.

Redukcja spożycia alkoholu u dorosłych uzależnionych pacjentów

W większości przypadków zdarzenia te miały nasilenie łagodne lub umiarkowane, występowały na początku badania i utrzymywały się do kilku dni od rozpoczęcia leczenia.

W toku przeszukania nie zidentyfikowano komunikatów FDA, EMA oraz URPL dotyczących bezpieczeństwa stosowania nalmefenu. Dotarto do publikacji Prescire z 2014 r. Na jej podstawie określono, że w badaniach klinicznych obserwowano następujące działania niepożądane: bezsenność, zawroty głowy, bóle głowy i nudności. Nie są znane interakcje przyjmowania nalmefenu ze spożywaniem dużych dawek alkoholu. Działania niepożądane powodowane przez nalmefen występują częściej niż w przypadku leków używanych standardowo tj. akamprozatu i naltreksonu. Zaleca się stosowanie akamprozatu i naltreksonu, tj. leków, które są umiarkowanie skuteczne ale lepiej przebadane pod kątem bezpieczeństwa.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności nalmefenu + interwencja psychospołeczna w porównaniu z interwencją psychospołeczną, stosowanymi w celu redukcji spożycia alkoholu u dorosłych pacjentów uzależnionych od alkoholu z utrzymującym się wysokim spożyciem alkoholu uczestniczących w niestacjonarnym programie leczenia obejmującym psychoterapię uzależnienia.

Terapia polegająca na redukcji spożycia alkoholu nalmefenem w połączeniu z interwencją psychospołeczną okazała się

Aby wartość ICUR oszacowanego w analizie podstawowej była równa progowi opłacalności wynoszącemu 111 381 PLN cena zbytu netto tabletki produktu leczniczego Selincro (nalmefen)

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują iż

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki w każdej perspektywie przedstawionej przez Wnioskodawcę generują dodatkowe koszty dla budżetu. Czynnikiem wpływającym na to jest koszt zakupu leku Selincro.

Na podstawie oszacowań Wnioskodawcy (przeliczenia na tabletki), w wyniku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji nalmefenu, wydatki inkrementalne z perspektywy NFZ w scenariuszu podstawowym

Natomiast z perspektywy wspólnej koszty związane z refundacją nalmefenu

Redukcja spożycia alkoholu u dorosłych uzależnionych pacjentów

Na podstawie oszacowań Agencji (przeliczenia na opakowania), w wyniku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji nalmefenu, wydatki inkrementalne z perspektywy NFZ w scenariuszu podstawowym [REDAKTOR] [REDAKTOR] przewidywany [REDAKTOR] osztów będzie na poziomie [REDAKTOR]

Natomiast z perspektywy wspólnej koszty związane z refundacją nalmefenu [REDAKTOR] [REDAKTOR] przewidywany [REDAKTOR] kosztów będzie na poziomie [REDAKTOR]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Do niniejszego pracowania włączono 2 publikacje dotyczące zaleceń postępowania terapeutycznego w leczeniu uzależnienia od alkoholu z zastosowaniem nalmefenu. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Badań nad Uzależnieniami i Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego wskazują nalmefen jako substancję o udokumentowanej skuteczności w długoterminowej terapii wspierającej utrzymywanie abstynencji lub zmniejszającej ilość wypijanego alkoholu i intensywność jego picia. Natomiast British Association for Psychopharmacology rekomenduje zastosowanie nalmefenu w zapobieganiu nawrotom choroby i utrzymaniu abstynencji. Odnaleziono ponadto 2 publikacje dotyczące stanu finansowania wnioskowanej substancji w innych krajach. Preparat Selincro (nalmefen) jest rekomendowany przez NHS Szkocji do stosowania w celu zmniejszenia spożycia alkoholu u dorosłych pacjentów z uzależnieniem od alkoholu, którzy mają wysoki poziom ryzyka spożywania alkoholu (DRL). Nalmefen znalazł się również na liście leków refundowanych we Francji, po uzyskaniu pozytywnej rekomendacji HAS.

Uwagi dodatkowe

Brak uwag.

12. Źródła

Piśmiennictwo

Problem decyzyjny	
Wnuk 2012	Wnuk M., Marcinkowski JT., A kohlizm – przegląd koncepcji oraz metod leczenia, Hygeia Public Health 2012, 47(1): 49-55
American Psychiatric Association 2000	American Psychiatric Association, Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-IV-TR., , Text Revision, Washington DC, 2000
Kabata 2011	Kabata B., Trudności w terapii uzależnienia od alkoholu z praktyki lekarza rodzinnego, Hygeia Public Health 2011, 46(3): 385-389
EMA 2010	Wytyczne EMA, Guideline on the development of medicinal products for the treatment of alcohol dependence, 2010
Woronowicz 2002	Woronowicz B., Problemy alkoholowe w praktyce lekarza rodzinnego, Medycyna Rodzinna 1/2002
Woronowicz 2003	Woronowicz B., Bez tajemnic o uzależnieniach i ich leczeniu, Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa 2003.
PARPA	Narodowy Program Profilaktyki i Rozwiązywania Problemów Alkoholowych na lata 2011-2015
Fudała 2007	Fudała J., Pachol K., Rozpoznawanie problemów alkoholowych i krótka interwencja, PAMPEDIA, Warszawa, 2007
Fudała	Fudała J., Dąbrowska K., Uzależnienie od a koholu – między diagnozą a działaniem. Koordynacja na rzecz aktywnej integracji
British Association for Psychopharmacology 2012	British Association for Psychopharmacology, BAP updated guidelines: evidence-based guidelines for the pharmacological management of substance abuse, harmful use, addiction and comorbidity: recommendations from BAP, Journal of Psychopharmacology 0(0) 1 –54, 2012
Stanowisko RK nr 59/18/2010	Stanowisko RK nr 59/18/2010 z dnia 6 września 2010 r.
Stanowisko RK nr 67/2011	Stanowisko RK nr 67/2011 z dnia 25 lipca 2011 r.
Strony internetowe	
	http://www.who.int/substance_abuse/terminology/who_lexicon/en/# , data dostępu: 05.03.2014
	http://www.parpa.pl/index.php?option=com_content&task=view&id=30&Itemid=8 data dostępu: 05.03.2014
	http://www.parpa.pl/index.php?option=com_content&task=view&id=155&Itemid=16 data dostępu: 05.03.2014
	http://www.parpa.pl/index.php?option=com_content&task=view&id=28&Itemid=44 data dostępu: 05.03.2014
	http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/27609/SPC/Selincro+18mg+film-coated+tablets data dostępu: 4.03.2014 r.; data aktualizacji: 30.08.2013
Rekomendacje kliniczne	
BAP 2012	BAP updated guidelines: evidence-based guidelines for the pharmacological management of substance abuse, harmful use, addiction and comorbidity: recommendations from BAP
DAO 2012	Assessment and Treatment of Alcohol Dependence
NIAA 2008	Helping Patients Who Drink Too Much: A Clinician's Guide
NICE 2011	Alcohol-use disorders: diagnosis, assessment and management of harmful drinking and alcohol dependence
PARPA 2007	Kliniczne wytyczne rozpoznawania i krótkiej interwencji
PTBU/ PTP 2013	Długoterminowa farmakoterapia wspierająca utrzymywanie abstynencji lub zmniejszająca spożycie a koholu u osób uzależnionych od alkoholu. Zalecenia Sekcji Farmakoterapii Polskiego Towarzystwa Badań nad Uzależnieniami (PTBU) i Sekcji Psychofarmakologii Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (PTP)
Rekomendacje refundacyjne	
HAS 2013	Le projet d'avis adopté par la Commission de la Transparence le 6 novembre 2013 a fait l'objet d'une audition le 4 décembre 2013 SELINCRO 18 mg, comprimés pelliculés
SMC 2013	Nalmefene 18mg film-coated tablets (Selincro [®] SMC No. (917/13)
Opracowania do analizy klinicznej	
Prescrire 2014	Nalmefene, Alcohol dependence: no advance, Rev Prescrire January 2014; 34 (363): 6-9
Anton 2004	Anton RF, Pettinati H, Zweben A, i in. A multi-site dose ranging study of nalmefene in the treatment of alcohol dependence. Journal of clinical psychopharmacology. 2004; 24(4):421-428.
Aubin 2013	Aubin H-J, Daeppen J-B. Emerging pharmacotherapies for alcohol dependence: A systematic review focusing on reduction in consumption. Drug and alcohol dependence. 2013; 133(1):15-29.
Francois 2013	Francois C, Rahhali N, Chalem Y, i in. Consequences of the reduction of alcohol consumption on patient's reported outcomes with the use of nalmefene [Abstract]. Value Health. 2013; 16(3):A63.
Mann 2013	Mann K, Sorensen P, Torup L, i in. Long-term efficacy of nalmefene as-needed in alcohol dependent patients with high drinking risk level: results of a subgroup analysis [Abstract]. Alcohol Clin Exp Res. 2013; 37:19A
Mann 2013	Mann K. An extension of the current treatment paradigm for alcohol dependence: results from nalmefene phase III trials [Abstract]. Alcohol and Alcoholism. 2013; 48 (suppl 1):abstract no SAT1.2.
Mann2013	Mann K, Bladström A, Torup L, i in. Extending the treatment options in alcohol dependence: a randomized

Redukcja spożycia alkoholu u dorosłych uzależnionych pacjentów

	controlled study of as-needed nalmefene. <i>Biological psychiatry</i> . 2013; 73(8):706–713.
Miller 2011	Miller PM, Book SW, Stewart SH. Medical treatment of alcohol dependence: a systematic review. <i>International journal of psychiatry in medicine</i> . 2011; 42(3):227–266.
NCT00811941	Safety and Efficacy of Nalmefene in Patients With Alcohol Dependence (SENSE) NCT00811941. http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00811941?term=nalmefene&rank=6
Rösner 2010	Rösner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, i in. Opioid antagonists for alcohol dependence. <i>The Cochrane database of systematic reviews</i> . 2010; (12):CD001867.
Rösner 21010	Rösner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, i in. Acamprosate for alcohol dependence. <i>The Cochrane database of systematic reviews</i> . 2010; (9):CD004332.
Sinclair 2013	Sinclair J, Batel P, Kiefer F, i in. As-needed use of nalmefene in the treatment of alcohol dependence [Abstract]. <i>European Psychiatry</i> . 2013; 28:Article 1613.
Sinclair 2013	Sinclair J, Batel P, Kiefer F, i in. As needed use of nalmefene in the treatment of alcohol dependence [Poster]. 21st European Congress of Psychiatry, Nice, France. 2013;Poster no 1613.
Sinclair 2013	Sinclair J, Chick J. Feasibility of as-needed use of nalmefene in the treatment of alcohol dependence [Abstract]. <i>Alcohol and Alcoholism</i> . 2013; 48 (suppl 1):abstract no P32.
Sinclair 2013	Sinclair J, Batel P, Kiefer F, i in. As-needed use of nalmefene in the treatment of alcohol dependence [Abstract]. <i>Alcohol Clin Exp Res</i> . 2013; 37:19A.
Van den Brink 2013	Van den Brink W, Aubin H, Sorensen P, i in. ESENSE 2 - Randomised controlled 6-month study of as needed nalmefene: subgroup analysis of alcohol dependent patients with high drinking risk level [Abstract]. <i>European Psychiatry</i> . 2013; 28:Article 1108.
Van den Brink 2013	Van den Brink W, Sorensen P, Torup L, i in. Long-term efficacy of nalmefene as-needed in alcohol dependent patients with high drinking risk levels: results of a subgroup analysis [Abstract]. <i>European Psychiatry</i> . 2013;28.
Van den Brink 2013	Van den Brink W, Aubin H, Bladström A, i in. ESENSE 1 - randomised controlled 6-month study of as-needed nalmefene: subgroup analysis of alcohol dependent patients with high drinking risk level [Poster]. 21st European Congress of Psychiatry, Nice, France. 2013;Poster no 1107
Van den Brink 2013	Van den Brink W, Aubin H, Sorensen P, i in. ESENSE 2 - Randomised controlled 6-month study of as-needed nalmefene: subgroup analysis of alcohol dependent patients with high drinking risk level [Poster]. 21st European Congress of Psychiatry, Nice, France. 2013;Poster no 1108
Van den Brink 2013	Van den Brink W, Sorensen P, Torup L, i in. Long term efficacy of nalmefene as-needed in alcohol dependent patients with high drinking risk levels: results of subgroup analysis [Poster]. 21st European Congress of Psychiatry, Nice, France. 2013;Poster no 1105.
Van den Brink 2013	Van den Brink W. Nalmefen „zo nodig”: een nieuwe behandeling voor alcoholafhankelijkheid [„As needed” nalmefene: A new treatment for alcohol dependence]. <i>Tijdschr Psychiatr</i> . 2013; 55(4):294–295.
Van den Brink 2012	Van den Brink W, Sorensen P, Torup L, i in. Long-term efficacy, tolerability and safety of nalmefene in patients with alcohol dependence [Abstract]. <i>Alcohol Clin Exp Res</i> . 2012; 36:138A.
Van den Brink 2012	Van den Brink W, Sorensen P, Torup L, i in. Long-term efficacy, tolerability and safety of nalmefene as-needed in alcohol-dependence: a randomised, double-blind, placebo-controlled study [Abstract]. <i>Alcohol Clin Exp Res</i> . 2012; 36:247A.
Charakterystyki Produktów Leczniczych	
ChPL Selincro	Charakterystyka Produktu Leczniczego Selincro (data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL – 30.08.2013r.)
Analiza ekonomiczna, Analiza wpływu na budżet, Analiza racjonalizacyjna	
SMC 2013	Nalmefene 18mg film-coated tablets (Selincro [®] SMC No. (917/13)

13. Załączniki

Zal. 1. ██████████ Nalmefen (Selincro[®]) stosowany w celu redukcji spożycia alkoholu u dorosłych uzależnionych pacjentów, u których występuje wysokie ryzyko szkód związanych ze spożyciem alkoholu, Analiza kliniczna, ██████████

Zal. 2. ██████████ Nalmefen (Selincro[®]) stosowany w celu redukcji spożycia alkoholu u dorosłych uzależnionych pacjentów, Analiza racjonalizacyjna, ██████████

Zal. 3. ██████████ Nalmefen (Selincro[®]) stosowany w celu redukcji spożycia alkoholu u dorosłych uzależnionych pacjentów, Analiza wpływu na budżet, ██████████

Zal. 4. ██████████ Nalmefen (Selincro[®]) stosowany w celu redukcji spożycia alkoholu u dorosłych uzależnionych pacjentów, Analiza ekonomiczna, ██████████

