



Rekomendacja nr 153/2014

z dnia 23 czerwca 2014 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
w sprawie objęcia refundacją lek Selincro, nalmefen, tabletki
powlekane, 18 mg x 7 tabl., oraz 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**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją leku 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. Substancja nalmefen powinna zostać umieszczona w nowej grupie limitowej [REDACTED]

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe wskazują na skuteczność nalmefenu w połączeniu z interwencjami psychoterapeutycznymi we wnioskowanym wskazaniu.

Obecnie, w leczeniu uzależnienia od alkoholu, zamiast położenia nacisku na zachowanie absolutnej abstynencji, dąży się do ograniczenia spożycia alkoholu i szkód z tym związanych. Odnalezione badania kliniczne wskazują na skuteczność nalmefenu w połączeniu z interwencją psychospołeczną u pacjentów z wysokim lub bardzo wysokim poziomem ryzyka picia. W porównaniu do placebo w połączeniu z interwencją psychospołeczną, nalmefen istotnie statystycznie zredukował liczbę dni z dużym spożyciem alkoholu oraz zmniejszył uśrednione dobowe spożycie alkoholu (zarówno w krótszym i dłuższym okresie obserwacji).

Odnalezione rekomendacje kliniczne oraz refundacyjne wskazują na zasadność finansowania ze środków publicznych terapii nalmefenem w celu zmniejszenia spożycia alkoholu dorosłych pacjentów z uzależnieniem od alkoholu, którzy mają wysoki poziom ryzyka spożywania alkoholu.

Prezes Agencji podobnie jak Rada uważa, że konieczne jest zmniejszenie ceny leku, do poziomu, którego koszt przy codziennym stosowaniu leku, dla świadczeniobiorcy, [REDACTED]



[redacted] nie przekroczy 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę.

Przedmiot wniosku

Podmiot odpowiedzialny, we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, zaproponował ceny zbytu netto w wysokości:

- Selincro (nalmefen), tabletki powlekane, 18 mg x 7 tabl., kod EAN 5702157142033 – [redacted],
- Selincro (nalmefen), tabletki powlekane, 18 mg x 14 tabl., kod EAN 5702157142040 – [redacted].

Proponowana kategoria dostępności: lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, z poziomem odpłatności dla pacjenta: [redacted]

Problem zdrowotny

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO – World Health Organization) 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.

Według danych Państwowej Agencji Rozwiązywania Problemów Alkoholowych liczbę osób uzależnionych od alkoholu w Polsce szacuje się obecnie na około 800 tysięcy (2% populacji). Grupa ludzi pijących szkodliwie, a więc potencjalnie narażonych na rozwój uzależnienia, liczy aktualnie 2–2,5 mln osób, czyli około 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 i innych jednocześnie nadużywa alkoholu – szacuje się, że dotyczy to około 2,5–3 mln osób.

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 lat.

Badania efektywności różnych metod leczenia osób uzależnionych dowodzą, że najbardziej skuteczną w leczeniu osób uzależnionych od alkoholu jest psychoterapia.

Jako wsparcie dla oddziaływań psychoterapeutycznych w leczeniu uzależnienia od alkoholu, w niektórych przypadkach stosuje się także farmakoterapię (akamprozat, naltrekson, disulfiram, baklofen, nalmefen, topiramata, pregabalina).

Opis wnioskowanego świadczenia

Nalmefen jest modulatorem układu opioidowego o odrębnym profilu działania na receptory μ , δ i κ .

- Badania *in vitro* wykazały, że nalmefen jest selektywnym ligandem receptora opioidowego o działaniu antagonistycznym na receptory μ i δ oraz działaniu częściowo agonistycznym na receptor κ .

- Badania *in vivo* wykazały, że nalmefen ogranicza spożycie alkoholu, prawdopodobnie poprzez modulowanie czynności układu mezolimbiczno-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.

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. *Drinking risk level*), bez fizycznych objawów z odstawienia, niewymagających natychmiastowej detoksykacji.

Alternatywna technologia medyczna

Podstawową formą terapii uzależnienia od alkoholu jest interwencja psychospołeczna. Leczenie farmakologiczne stanowi uzupełnienie psychoterapii, a spośród dostępnych leków w leczeniu pierwszego rzutu (oprócz wnioskowanej substancji) wymieniane najczęściej są: 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 nalmefen (NLM) z placebo (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 dni z dużym spożyciem alkoholu 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 aminotransferazy alaninowej i γ -glutamylotranspeptydazy 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 służącej do oceny nasilenia choroby (objawów chorobowych) (CGI-S – ang. *Clinical Global Impression – Severity of Illness*) oraz przyczynia się do poprawy ogólnego stanu zdrowia (na podstawie wyniku w skali służącej do oceny poprawy stanu pacjenta w trakcie leczenia (CGI-I – ang. *Clinical Global Impression – Global Improvement*)) w porównaniu z PLC stosowanym ze wsparciem psychospołecznym. Odpowiedź na leczenie określona zmianą poziomu DRL (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.

Skuteczność praktyczna

Wnioskodawca, w analizach dołączonych do wniosku, nie przedstawił informacji odnośnie skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii.

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.

W toku wyszukiwania nie zidentyfikowano komunikatów FDA, EMA oraz URPL dotyczących bezpieczeństwa stosowania nalmefenu. Dotarło do publikacji Prescrire 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.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności terapii nalmefenem w połączeniu z interwencją psychospołeczną w porównaniu z samą 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 psychoterapie 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 jednego opakowania produktu leczniczego Selincro (nalmefen) zawierającego 7 tabletek

. W przypadku opakowania zawierającego 14 tabletek cena zbytu netto jednego opakowania musiałaby wynosić

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują iż

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 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.)

[REDAKTOWANE]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wnioskodawca przedstawił analizę wpływu na system ochrony zdrowia, w której przeanalizowano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz pacjenta w 3-letnim horyzoncie czasowym (2014-2016 r.) wpływ decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Selincro we wnioskowanym wskazaniu.

[REDAKTOWANE]

Rozpatrywano następujące scenariusze analizy:

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

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

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

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

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

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Zgodnie z obliczeniami Agencji, kwota oszczędności wygenerowana w wyniku wprowadzenia rozwiązania zaproponowanego przez wnioskodawcę nie pozwala na pokrycie łącznego kosztu inkrementalnego za lata przewidzianego w analizie wpływu na budżet płatnika publicznego.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 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 Scottish Medicines Consortium 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 Haute Autorité de Santé.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 31.01.2014 r. (znak: MZ-PLR-460-20317-3/KB/14), w sprawie objęcia refundacją leków: Selincro, nalmefen, tabletki powlekane, 18 mg x 7 tabl., kod EAN 5702157142033 oraz Selincro, nalmefen, tabletki powlekane, 18 mg x 14 tabl., kod EAN 5702157142040, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 188/2014 z dnia 23 czerwca 2014 r. w sprawie oceny leku Selincro (nalmefen) (kod EAN: 5702157142033) we wskazaniu: redukcja spożycia alkoholu u

dorostych uzależnionych pacjentów, u których występuje wysokie ryzyko picia, bez fizycznych objawów z odstawienia, niewymagających natychmiastowej detoksykacji oraz Stanowiska Rady Przejrzystości nr 189/2014 z dnia 23 czerwca 2014 r. w sprawie oceny leku Selincro (nalmefen) (kod EAN: 5702157142040) we wskazaniu: redukcja spożycia alkoholu u dorosłych uzależnionych pacjentów, u których występuje wysokie ryzyko picia, bez fizycznych objawów z odstawienia, niewymagających natychmiastowej detoksykacji

Piśmiennictwo:

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 188/2014 z dnia 23 czerwca 2014 r. w sprawie oceny leku Selincro (nalmefen) (kod EAN: 5702157142033) we wskazaniu: redukcja spożycia alkoholu u dorosłych uzależnionych pacjentów, u których występuje wysokie ryzyko picia, bez fizycznych objawów z odstawienia, niewymagających natychmiastowej detoksykacji
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 189/2014 z dnia 23 czerwca 2014 r. w sprawie oceny leku Selincro (nalmefen) (kod EAN: 5702157142040) we wskazaniu: redukcja spożycia alkoholu u dorosłych uzależnionych pacjentów, u których występuje wysokie ryzyko picia, bez fizycznych objawów z odstawienia, niewymagających natychmiastowej detoksykacji
3. Analiza weryfikacyjna nr: Nr: AOTM-DS-4350-2/2014. 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.