



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Vivitrol (naltrekson o przedłużonym uwalnianiu)

w leczeniu zaburzeń psychicznych i zachowania spowodowanych
używaniem alkoholu, w tym zespół uzależnienia (ICD-10 F10)

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
wydawania zgód na refundację

nr: OT.4211.13.2022

Data ukończenia: 5 września 2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **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. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja/AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U.2021.0.974)
MZ	Minister Zdrowia
O-NTX	naltrekson w postaci tabletek doustnych
PLC	placebo
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized controlled trial)
Technologia	<p>technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach – <i>leki, urządzenia, procedury diagnostyczne i terapeutyczne stosowane w określonych wskazaniach, a także organizacyjne systemy wspomagające, w obrębie których wykonywane są świadczenia zdrowotne</i></p> <p>lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji</p>
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2021.0.523)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398)
XR- NTX	naltrekson w postaci zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	6
3. Problem zdrowotny	7
3.1. Liczebność i charakterystyka populacji wnioskowanej	13
3.1.1. Metodologia badania rzeczywistej praktyki klinicznej.....	13
3.1.2. Liczebność populacji.....	13
3.1.3. Refundacja u pacjentów – świadczenia opieki zdrowotnej.....	14
3.1.4. Refundacja u pacjentów – produkty lecznicze.....	15
4. Interwencja oceniana	16
5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce	17
6. Opinie ekspertów klinicznych	18
7. Rekomendacje	19
7.1. Rekomendacje kliniczne	19
7.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	20
7.3. Alternatywne technologie medyczne.....	21
8. Wskazanie dowodów naukowych	22
8.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	22
8.2. Opis badań włączonych do analizy	22
8.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu	23
8.4. Dodatkowe informacje.....	24
9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 27	
10. Kluczowe informacje i wnioski	28
11. Źródła.....	32
12. Strategie wyszukiwania publikacji.....	33

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT

2022-07-21

i znak pisma zlecającego

PLD.45340.1464.2022.6.KB

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Produkt leczniczy Vivitrol (naltrekson), zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 380 mg, we wskazaniu: zaburzenia psychiczne i zaburzenia zachowania spowodowane używaniem alkoholu (F10), w tym zespół uzależnienia, sprowadzany z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2021 r. poz. 1977, 2120, z 2022 r. poz. 830, 974, 1095, 1344).

Typ zlecenia: na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 463, 583, 974.)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Analizowana technologia medyczna:

- Vivitrol (naltrekson), zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 380 mg

Do finansowania we wskazaniu:

- zaburzenia psychiczne i zaburzenia zachowania spowodowane używaniem alkoholu (F10), w tym zespół uzależnienia

2. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 21 lipca 2022 r., znak: PLD.45340.1464.2022.6.KB (data wpływu do AOTMiT 21 lipca 2022 r.) Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 463, 583, 974.), zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego

- **Vivitrol (naltrekson), zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 380 mg,**

we wskazaniu:

- **zaburzenia psychiczne i zaburzenia zachowania spowodowane używaniem alkoholu (F10), w tym zespół uzależnienia.**

Zgodnie z informacją przekazaną w zleceniu, oceniany produkt leczniczy sprowadzany jest z zagranicy zgodnie z art. 4¹ ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2021 r. poz. 1977, 2120, z 2022 r. poz. 830, 974, 1095, 1344). Zgodnie z art. 39 ustawy o refundacji, na wniosek świadczeniobiorcy Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego leku. Jest on wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej za opakowanie jednostkowe.

Według informacji podanej w zleceniu, przedmiotowy produkt leczniczy wnioskowany jest jako leczenie pacjentów z zaburzeniami psychicznymi i zaburzeniami zachowania spowodowanymi używaniem alkoholu (F10), w tym z zespołem uzależnienia. Minister Zdrowia informuje, iż dotychczas **nie wydano** zgód na refundację wnioskowanego produktu leczniczego.

¹ Dopuszczenie do obrotu bez konieczności uzyskania pozwolenia produktów leczniczych sprowadzonych z zagranicy, może być wydane jeżeli ich zastosowanie jest niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta, pod warunkiem że dany produkt leczniczy jest dopuszczony do obrotu w kraju, z którego jest sprowadzany, i posiada aktualne pozwolenie dopuszczenia do obrotu, z zastrzeżeniem ust. 3 i 4 (import docelowy), (3) nie dopuszcza się produktów leczniczych w odniesieniu do których wydano decyzję o odmowie wydania pozwolenia, odmowie przedłużenia okresu ważności pozwolenia, cofnięcia pozwolenia, oraz zawierających tę samą lub te same substancje czynne, tę samą dawkę i postać co produkty lecznicze, które otrzymały pozwolenie i są dostępne w obrocie, (4) jak również produktów leczniczych, które z uwagi na bezpieczeństwo ich stosowania oraz wielkość importu powinny być dopuszczone do obrotu zgodnie z art. 3 dopuszczenie produktów leczniczych do obrotu ust. 1.

3. Problem zdrowotny

Etiologia uzależnień

Nie wszystkie osoby mające kontakt z daną substancją psychoaktywną uzależniają się od niej. Jedynie niektórzy cechują się wysoką podatnością na uzależnienie. Podatność ta polega na takim zestawie biologicznych cech danego organizmu, która w interakcji z czynnikami środowiskowymi może prowadzić do rozwoju uzależnienia.

Z perspektywy neurobiologicznej rozwój i cechy ośrodkowego układu nerwowego zależą od predyspozycji genetycznych. Równocześnie zależą one w dużym stopniu od wpływu środowiska, gdyż mózg bezpośrednio przetwarza informacje i bodźce pochodzące z otoczenia. Impulsywność czy sprawność procesów metabolicznych to cechy uwarunkowane genetycznie.

Inny istotny aspekt rozwoju uzależnienia wynika ze wzmacniającego (nagradzającego) charakteru substancji psychoaktywnych. Substancje takie uważa się również za wzmacniające w sytuacji, gdy ich przyjmowanie zwiększa prawdopodobieństwo ponownego ich przyjęcia. Środki psychoaktywne mają charakter nagradzający, gdyż ich mechanizmy, ukierunkowane są na określone struktury mózgowia (tzw. „układ nagrody”). Prowadzi to do krótkotrwałego odczucia przyjemności, euforii lub rozluźnienia, co nazywane jest wzmocnieniem pozytywnym. Za wspólną drogę końcową wszystkich rodzajów uzależnień (zwłaszcza uzależniającego wpływu substancji psychoaktywnych) uznawane są szlaki dopaminergiczne.

Wśród procesów odpowiedzialnych za rozwój uzależnienia, oprócz wzmocnienia, należy wymienić mechanizmy allostazy, neuroadaptacji i neuroplastyczności. Jednorazowe, krótkotrwałe przyjęcie substancji uzależniającej może aktywować mezo-kortykolimbiczny układ dopaminergiczny w mózgu. Jednak jest to efekt tymczasowy i w krótkim czasie następuje powrót do homeostazy określonych części mózgu. Neuroadaptacja polega na tym, że często powtarzane lub przewlekłe używanie substancji uzależniającej, wywołuje zmiany w procesach mózgowych. Zmiany mają na celu ograniczenie efektów oddziaływania danej substancji na układ nerwowy. Mózg usiłuje odtworzyć homeostazę po każdym kontakcie z substancją psychoaktywną. Proces uzależnienia jednak przełamuje to dążenie, co prowadzi do wykształcenia się procesu allostazy. Allostaza jest definiowana jako przesunięcie punktu odniesienia dla homeostazy w taki sposób, że utrzymanie równowagi biologicznej zaczyna zależeć od obecności substancji w organizmie.

Kolejnym procesem zaangażowanym w rozwój uzależnień jest neuroplastyczność. Neuroplastyczność to zdolność mózgu do zmian i przebudowy w celu utrwalania nowych śladów pamięciowych i uczenia się nowych informacji. Zmiany te obejmują wzmocnienie niektórych połączeń synaptycznych i szlaków nerwowych w mózgu, przy jednoczesnym osłabieniu innych. Neuroplastyczność oznacza zintegrowaną odpowiedź mózgu na wyuczony kontekst zewnętrzny i sygnały z otoczenia, które poprzedzają i następują po ekspozycji na narkotyk oraz na związane z nim przeżycia.

Uzależnienie od alkoholu

Wyróżnia się dwa podstawowe wzory spożywania alkoholu powodujące poważne zagrożenia i konsekwencje zdrowotne – picie szkodliwe oraz uzależnienie. Są to zaburzenia związane z używaniem alkoholu. Oba wymagają interwencji. Ważna jest prawidłowa ich identyfikacja, gdyż na jej podstawie należy oprzeć sposób pomocy i leczenia: jej cele, czas trwania i metody.

- Picie szkodliwe – wzór spożywania alkoholu, który powoduje szkody zdrowotne, fizyczne, psychiczne, psychologiczne lub społeczne, przy czym nie występuje uzależnienie od alkoholu. W rozpoznaniu picia szkodliwego nie bierze się pod uwagę pojedynczego epizodu intensywnego picia, czy pojedynczej szkody. Rozpoznanie opiera się na zjawiskach zachodzących w ciągu co najmniej miesiąca lub występujących w sposób powtarzający się w ciągu ostatnich 12 miesięcy.
- Uzależnienie od alkoholu – zaburzenie będące następstwem długotrwałego szkodliwego spożywania alkoholu. W uzależnieniu spożywanie alkoholu uzyskuje zdecydowane pierwszeństwo przed innymi zachowaniami, które wcześniej stanowiły dla danej osoby priorytet. Spożycie alkoholu nawet po bardzo długim okresie abstynencji może wyzwać zjawisko gwałtownego nawrotu objawów zespołu uzależnienia.

Rozpoznanie uzależnienia od alkoholu

Obowiązująca w Polsce klasyfikacja diagnostyczna wyróżnia sześć objawów uzależnienia. Na postawienie diagnozy uzależnienia pozwala identyfikacja trzech lub więcej objawów, występujących łącznie przez pewien okres w ciągu ostatniego roku. Do objawów tych należą:

- silne pragnienie lub poczucie przymusu spożycia alkoholu,
- upośledzona zdolność kontrolowania zachowań związanych ze spożywaniem alkoholu (trudności w unikaniu rozpoczęcia, trudności w zakończeniu po osiągnięciu wcześniej założonego poziomu, nieskuteczność działań zmierzających do zmniejszenia lub kontrolowania spożywania alkoholu),
- fizjologiczne objawy zespołu abstynencyjnego pojawiającego się, gdy spożywanie alkoholu jest ograniczane lub przerywane (drżenie mięśniowe, nadciśnienie tętnicze, nudności, wymioty, biegunki, bezsenność, rozszerzenie źrenic, wysuszenie śluzówek, wzmożona potliwość, zaburzenia snu, niepokój, drażliwość, lęki, padaczka poalkoholowa, omamy wzrokowe lub słuchowe, majaczenie, drżenie), albo na skutek używania alkoholu lub pokrewnie działającej substancji w celu złagodzenia ww. objawów,
- zmieniona (najczęściej zwiększona) tolerancja alkoholu – ta sama dawka alkoholu nie przynosi oczekiwanego efektu. Pojawia się potrzeba spożycia większych dawek dla wywołania określonego efektu,
- narastające z powodu spożywania alkoholu zaniedbywanie alternatywnych źródeł przyjemności lub zainteresowań. Dochodzi do zwiększenia ilości czasu przeznaczona na zdobywanie alkoholu, jego picie bądź niwelowanie skutków jego nadmiernego spożycia,
- uporczywe spożywanie alkoholu mimo oczywistych dowodów występowania szkodliwych następstw picia.

Diagnozę uzależnienia może postawić tylko specjalista. Nie potrafi tego zrobić ani osoba pijąca, ani jej otoczenie. Wymaga to wiedzy i doświadczenia lekarza np. specjalisty w zakresie psychoterapii uzależnień lub psychologa.

Leczenie uzależnienia od alkoholu

Celem zdecydowanej większości programów terapeutycznych dla osób uzależnionych jest nauczenie pacjenta życia w abstynencji. Ponieważ uzależnienie jest przewlekłą chorobą, optymalnym celem w leczeniu osób uzależnionych jest osiągnięcie trwałej abstynencji. Problem stanowi brak akceptacji tego celu przez część osób uzależnionych oraz trudność w jego osiągnięciu.

Psychoterapia

Najskuteczniejszą metodą leczenia jest psychoterapia, dzięki której nałóg zostaje porzucony przez 30-40% osób poddanych terapii.

Psychoterapia uzależnienia od alkoholu, realizowana w większości placówek leczenia odwykowego, ma na celu uświadomienie pacjenta czym jest uzależnienie od alkoholu i zachęcenie do autorefleksji, podczas której pacjent:

- uświadamia sobie, że jest osobą uzależnioną,
- analizuje swoje dotychczasowe próby kontroli picia i akceptuje fakt, że nie będzie już potrafił spożywać alkoholu w sposób przed uzależnieniem,
- podejmuje decyzję o zaprzestaniu spożywania alkoholu,
- uczy się skutecznych sposobów radzenia sobie z głodem alkoholowym i nawrotami choroby,
- uczy się bez pomocy alkoholu, leków i innych substancji chemicznych skutecznie radzić sobie ze swoimi emocjami, problemami, życiowymi zadaniami i relacjami z innymi ludźmi.

Powodzenie psychoterapii jest uzależnione od nastawienia pacjenta, jego motywacji, akceptacji wobec zaleceń lekarzy i terapeutów oraz jego skłonności do czynnego uczestnictwa w terapii. Psychoterapia wymaga również od pacjenta dużej cierpliwości oraz systematycznego uczestnictwa w zajęciach. Jest to uzależnione od etapowego charakteru terapii oraz potrzeby nawiązania współpracy między lekarzem a uzależnionym.

Farmakoterapia

W leczeniu uzależnienia od alkoholu zarejestrowanych jest kilka leków:

- Disulfiram – znany pod postacią implantu jako Esperal oraz w formie doustnych tabletek pod nazwą Anticol. Osoba, która zdecydowała się stosować disulfiram, po spożyciu alkoholu doświadcza wielu nieprzyjemnych i niebezpiecznych dla zdrowia objawów zatrucia aldehydem octowym, który jest metabolitem alkoholu. Zatrucie to przejawia się m.in.:
 - zaczerwienieniem twarzy,
 - uczuciem duszności i rozpierania w klatce piersiowej,
 - zwiększeniem częstotliwości rytmu serca,
 - uczuciem niepokoju i lękiem przed umieraniem.

Disulfiram w postaci implantu jest nieskuteczny zarówno w leczeniu uzależnienia od alkoholu, jak i w wymuszaniu czasowej abstynencji. Badania potwierdzają natomiast skuteczność disulfiramu przyjmowanego w tabletkach, w utrzymaniu czasowej abstynencji. Disulfiram jest jednak lekiem kontrowersyjnym. Jego użycie naraża pacjentów na poważne ryzyko wystąpienia problemów zdrowotnych, łącznie ze zgonem. Podczas terapii disulfiramiem, spożycie alkoholu może skutkować: zaburzeniami świadomości, ostrym zespołem mózgowym, zespołem depresyjnym, psychozą, polineuropatią, zaburzeniami potencji i zmianami skórnymi.

- Naltrekson i akamprozat – nowoczesne leki stosowane w leczeniu uzależnienia jako wsparcie oddziaływały psychologicznych i psychoterapii. Mogą pomóc w wydłużaniu okresu abstynencji i ograniczaniu ilości spożywanego alkoholu. Badania dowodzą ich małej skuteczności u osób, które nie uczestniczą w programach psychoterapii, co oznacza, że samo przyjmowanie tych leków przez osoby uzależnione nie daje oczekiwanej poprawy.
- Inne leki (np. przeciwdepresyjne, przeciwpsychotyczne), nie są bezpośrednio nakierowane na leczenie uzależnienia. Pomagają one w usuwaniu, a częściej w łagodzeniu nieprzyjemnych stanów psychicznych i zaburzeń nastroju współwystępujących z uzależnieniem.

Inne metody leczenia osób uzależnionych

Badania potwierdzają nieskuteczność takich metod leczenia uzależnienia jak hipnoza, poradnictwo ogólne, techniki szokowe, edukacja i ziołolecznictwo.

Formy organizacyjne i metody pomagania osobom uzależnionym od alkoholu działające poza leczeniem odwykowym

- Punkty konsultacyjne – organizowane są przez samorządy gminne, organizacje pozarządowe, kościoły i związki wyznaniowe. Punkt konsultacyjny nie jest alternatywą dla leczenia uzależnienia w placówkach specjalistycznych. Nie wyręcza on również innych instytucji czy służb działających lokalnie: pomocy społecznej, policji, opieki kuratorskiej. Punkt konsultacyjny powinien być miejscem pierwszego kontaktu, najbardziej dostępnym dla osób potrzebujących pomocy. Z tego miejsca klienci odpowiednio umotywowani i właściwie pokierowani, trafiają do instytucji świadczących wyspecjalizowaną pomoc placówek leczenia uzależnień.
- Telefony zaufania – istotą funkcjonowania telefonu zaufania jest udzielanie bezinteresownego, anonimowego wsparcia osobom w kryzysie psychologicznym. Telefony zaufania dla osób z problemem alkoholowym oraz ich rodzin tworzone są najczęściej przez samorządy lokalne, organizacje pozarządowe i ośrodki pomocy społecznej.
- Stowarzyszenia i kluby abstynenckie – promują abstynencję alkoholową i udzielają uzależnionemu oraz jego rodzinie wsparcia w „trzeźwieniu”. Pomagają rozwijać umiejętności potrzebne w procesie zdrowienia, stwarzają możliwości atrakcyjnego spędzania wolnego czasu, świętowania i integracji społecznej. Nierzadko prowadzą punkty konsultacyjne, telefony zaufania i grupy wsparcia. Organizacje zatrudniają również specjalistów do prowadzenia z osobami uzależnionymi i współuzależnionymi treningów umiejętności, służących nie tylko utrzymaniu abstynencji, ale również poprawie funkcjonowania rodziny (np. treningi komunikacji małżeńskiej, umiejętności wychowawczych). Są to miejsca, do których mogą przychodzić wszyscy członkowie rodziny, wspólnie spędzać czas i uczyć się funkcjonowania bez alkoholu.
- Wspólnota Anonimowych Alkoholików (AA) – uczestnictwo w ruchach samopomocowych jest dobrowolne, anonimowe i bezpłatne. Podczas spotkań wspólnoty uczestnicy dzielą się własnymi doświadczeniami

w rozwiązywaniu problemów, zachowując całkowitą poufność spraw poruszanych przez innych uczestników. (...) Członkowie wspólnoty AA spotykają się w określonych miejscach i czasie. Spotkań nie prowadzą profesjonalści, ale uczestnicy wybrani przez innych członków grupy. We wspólnocie obowiązują zasady gwarantujące każdemu uczestnikowi autonomię i poszanowanie wolności. W AA nie wolno wywierać presji, nakładać zobowiązań, oceniać, krytykować. Zasady te gwarantują członkom poczucie bezpieczeństwa, uczyć tolerancji, pokory, wdzięczności i brania odpowiedzialności za swoje decyzje i zachowania. Spotkania mają charakter zamknięty (tylko dla członków AA) lub otwarty (zarówno dla członków ruchu, jak i osób, które chcą dowiedzieć się czegoś o AA – rodzin, sympatyków, profesjonalistów). Badania skuteczności procesu trzeźwienia osób uzależnionych od alkoholu dowodzą, że połączenie uczestnictwa w programie psychoterapii uzależnienia z udziałem we wspólnocie Anonimowych Alkoholików, jest skuteczną formą pomagania osobom uzależnionym.

Skutki nadużywania alkoholu

Szacuje się, że nadużywanie alkoholu skraca życie średnio o 16 lat, ponieważ:

- alkohol powoduje wiele chorób i zmienia ich obraz, stwarzając problemy diagnostyczne,
- osoby uzależnione później zgłaszają się do lekarza – często mimo konieczności nie podejmują leczenia chorób somatycznych lub leczą się niesystematycznie,
- alkohol zmniejsza skuteczność rutynowej terapii wielu chorób,
- alkohol zwiększa liczbę wypadków (również ze skutkami śmiertelnymi),
- ryzyko popełnienia samobójstwa przez osoby uzależnione jest 3-9 razy większe w porównaniu ze stwierdzanym wśród abstynentów,
- zatrucia alkoholem bywają śmiertelne.

Ponadto nadużywanie alkoholu sprzyja występowaniu zakażeń. Z powodu wyniszczenia organizmu i częstej obecności chorób współistniejących układ odpornościowy osób uzależnionych nie funkcjonuje prawidłowo. Częściej obserwuje się u nich zapalenie płuc, gruźlicę, wirusowe zapalenia wątroby, a także choroby autoimmunologiczne, z których najczęstsza jest łuszczycą.

Wpływ alkoholu na układ nerwowy

Osoby uzależnione oraz osoby pijące szkodliwie są obciążone znacznie większym ryzykiem udaru mózgu. Prawdopodobieństwo udaru niedokrwinnego jest u nich 1,6-krotnie większe, a krwotocznego ponad dwukrotnie większe niż u osób spożywających alkohol w sposób racjonalny. Ryzyko krwawień rośnie głównie ze względu na większą częstość urazów głowy. Upadki bywają, w stanach upojenia, wyjątkowo niebezpieczne. Zatrucie alkoholowe powoduje zaburzenia koordynacji ruchowej oraz wyłącza odruchy odpowiedzialne za minimalizowanie skutków urazu. Upadający człowiek, który jest pod wpływem alkoholu uderza o podłoże bezwładnie, całym ciężarem ciała, zaniedbując ochronę głowy.

Ponadto u osób uzależnionych częściej obserwuje się nieprawidłowe krzepnięcie krwi. Jednym z organów odpowiedzialnych za produkcję czynników krzepnięcia jest wątroba, wrażliwa na nadmierną ilość spożywanego alkoholu. Każde krwawienie, również do mózgu, przy niesprawnym układzie krzepnięcia trwa dłużej, obejmuje większy obszar i przynosi znacznie więcej nieodwracalnych szkód.

Regularne spożywanie alkoholu powoduje u 30% osób uzależnionych zanik robaka mózdzku. Charakterystycznym tego objawem jest niepewny, chwiejny chód z szeroko rozstawionymi stopami (tzw. chód na szerokiej podstawie). Inne problemy, to zaburzenia równowagi oraz niezborność ruchów, a także drżenie rąk utrzymujące się nawet w okresie długotrwałej abstynencji. Dochodzi do upośledzenia wykonywania szybkich, skoordynowanych ruchów, a gesty stają się niezgrabne i nadmiernie „zamaszyste”. Mogą się pojawiać problemy z mową w postaci tak zwanej mowy skandowanej, modulacją przypominającej okrzyki.

Stan zdrowia pacjenta często komplikuje towarzysząca alkoholowemu uszkodzeniu mózdzku polineuropatia obwodowa. Występuje ona u niemal 50% uzależnionych. Im większa jest ilość i częstość spożywanego alkoholu, tym ryzyko zachorowania jest większe. Przyczyn upatruje się w niedoborach niezbędnych składników odżywczych, przede wszystkim witaminy B₁. Choroba polega na uszkodzeniu nerwów obwodowych i zaburzeniu przewodzenia przez nie impulsów. Początkowo pojawiają się niewielkie mrowienia i drętwienia w okolicy stóp, w cięższych przypadkach również dłoni. Następnie dołączają się zaburzenia czucia, w tym tzw. czucia głębokiego, czyli świadomości położenia części ciała, gdy wyłączona jest kontrola wzroku. W zaawansowanej postaci polineuropatii pojawiają się dolegliwości bólowe, głównie kończyn dolnych w okolicy stóp i podudzi. Skóra

na tym obszarze staje się cieńsza, łatwiej dochodzi do urazów, zranień i rozwoju zakażeń. Uszkodzenie nerwów skutkuje również znacznie nasiloną potliwością okolicy dłoni i stóp.

Choroby przewodu pokarmowego wywołane nadmiernym spożyciem alkoholu

- Stłuszczenie wątroby – rozwija się u niemal wszystkich osób uzależnionych, a współistniejąca otyłość dodatkowo zwiększa to ryzyko. U kobiet choroba rozwija się i postępuje szybciej niż u mężczyzn. Zwykle, jeśli funkcja narządu nie jest zaburzona, poza powiększeniem wątroby stwierdzanym w badaniu przedmiotowym lub ultrasonograficznym (USG) ma ona przebieg bezobjawowy. Wiadomo jednak, że dochodzi wtedy do powstawania toksycznych lipidów, które docierają do mózgu i uszkadzają tam komórki nerwowe, co powoduje pogorszenie funkcji intelektualnych.
- Marskość wątroby – rozwija się u 30% osób intensywnie spożywających alkohol. Jest to postępująca, nieodwracalna i nieuleczalna choroba prowadząca do niewydolności tego narządu. Dochodzi wówczas do postępującego zatrucia całego organizmu substancjami, które u zdrowych osób są „zagospodarowywane i unieszkodliwiane”. Kontynuowanie spożywania alkoholu i narastanie objawów powoduje kolejne powikłania w postaci żylaków przełyku, nieprawidłowego krzepnięcia krwi i uszkodzenia mózgu toksynami – tak zwanej encefalopatii wątrobowej. Wyłączenie pracy wątroby, prowadzi do śmierci chorego, a 60% pacjentów umiera w ciągu czterech lat od ustalenia rozpoznania.
- Zapalenie błony śluzowej przełyku i powstanie żylaków przełyku – szerokie, przepiętne krwią żyły łatwo pękają, powodując bardzo niebezpieczne krwawienia. Szacuje się, że w wyniku pierwszego w życiu krwawienia z żylaków przełyku umiera ponad 1/4 chorych.
- Rak przełyku – osoby uzależnione od alkoholu, a zwłaszcza palące papierosy, są obciążone dużym ryzykiem rozwoju raka przełyku. Objawy pojawiają się w zaawansowanym stadium choroby, a rokowanie jest bardzo niekorzystne. W ciągu pięciu lat od rozpoznania, mimo właściwego leczenia umiera 80% pacjentów.
- Zapalenie błony śluzowej żołądka i choroba wrzodowa – powstaje w wyniku postępującego uszkodzenia błony śluzowej żołądka i wiąże się ze znacznymi dolegliwościami bólowymi, a także zwiększonym ryzykiem rozwoju nowotworu tego narządu.
- Zmniejszenie napięcia dolnego zwieracza przełyku – prowadzi do cofania się żrącej treści żołądkowej do przełyku, powodując uszkodzenie jego błony śluzowej i zgagę.
- Krwawienia z żołądka prowadząca do perforacji – wylewanie się kwaśnej i żrącej treści żołądkowej do jamy brzusznej powoduje rozległe uszkodzenia i grozi poważnymi powikłaniami.
- Ostre i przewlekłe zapalenie trzustki – choroba ta objawia się silnym bólem nadbrzusza i upośledzeniem działania uszkodzonego narządu. W przypadkach szczególnych kończy się śmiercią, mimo wdrożenia intensywnego leczenia. Śmiertelność w ostrym zapaleniu trzustki szacuje się na około 15%.
- Cukrzyca – w przypadku uszkodzenia większej części trzustki, dochodzi do nieprawidłowego trawienia i zaburzenia przyswajania substancji odżywczych z przewodu pokarmowego. Z powodu upośledzenia produkcji insuliny następuje niekontrolowane zwiększenie stężenia glukozy we krwi.
- Nowotwór trzustki – jest chorobą o szczególnie niekorzystnym rokowaniu. Objawy pojawiają się w bardzo zaawansowanym stadium, co utrudnia wczesne rozpoznanie. W ciągu pięciu lat od rozpoznania tej choroby, mimo leczenia umiera 95% chorych.

Wpływ alkoholu na układ krwionośny

Szacuje się, że 45% przypadków kardiomiopatii rozstrzeniowej wynika z nadużywania alkoholu. Jest to ciężka i bardzo trudna do leczenia choroba mięśnia sercowego, która powoduje jego nieprawidłowe kurczenie się i w dużym stopniu upośledza przepływ krwi. Niewydolność krążenia, będąca następstwem tej postaci kardiomiopatii, prowadzi do zgonu blisko 1/5 pacjentów w ciągu pierwszych pięciu lat od rozpoznania. Jedynym sposobem istotnej poprawy rokowania jest zaprzestanie picia alkoholu.

Kolejnym problemem wynikającym z nadużywania alkoholu są zaburzenia rytmu serca. Etanol oraz wynikające z picia niedobory potasu, magnezu i wapnia we krwi, powodują nieregularną pracę serca prowadzącą do migotania przedsionków. Spożywanie alkoholu wiąże się również ze zwiększonym ryzykiem rozwoju nadciśnienia tętniczego. Wypijanie powyżej 20 g czystego etanolu dziennie powoduje zwiększenie zagrożenia rozwoju tej choroby.

Ponadto alkohol powoduje zaburzenia funkcji szpiku kostnego, co prowadzi do niedokrwistości, a w konsekwencji osłabienia, zmniejszenia wydolności organizmu i tolerancji wysiłku. Niedokrwistość zwiększa ryzyko zawału serca i udaru mózgu poprzez upośledzenie transportu tlenu do narządów.

Wpływ alkoholu na układ hormonalny

Toksyczne działanie etanolu powoduje u mężczyzn uszkodzenie jąder, impotencję, utratę libido. U kobiet zaś występuje zaburzenie miesiączkowania i owulacji. Ponadto u osób uzależnionych częściej stwierdza się zahamowanie funkcji tarczycy. Niedoczynność tarczycy objawia się zwiększeniem masy ciała, nietolerancją zimna, zaparciami i zwolnieniem pracy serca.

Z powodu częściej występującej osteopenii, ryzyko złamań w populacji osób nadmiernie spożywających alkohol jest większe. Dodatkowo, sprzyjając hiperkortyzolemii, alkohol zmniejsza wytrzymałość i twardość tkanki kostnej. Hiperkortyzolemia, nazywana rzekomym zespołem Cushinga, wynika z nadmiernej produkcji kortyzolu przez nadnercza, a nieprawidłowe funkcjonowanie wątroby może dodatkowo pogłębiać ten stan. Objawami towarzyszącymi zwiększonemu stężeniu tego hormonu we krwi są: nadciśnienie tętnicze, otyłość centralna, zmniejszona odporność na zakażenia, kamica nerkowa i zaburzenia gojenia się ran.

Źródło: Profilaktyka uzależnień od alkoholu i innych substancji psychoaktywnych u młodzieży i młodych dorosłych, raport nr OT.423.6.2019

3.1. Liczebność i charakterystyka populacji wnioskowanej

W toku prac analitycznych podjęto działania mające na celu analizę informacji zebranych w bazach sprawozdawczo-rozliczeniowych prowadzących przez płatnika publicznego – Narodowy Fundusz Zdrowia. Główną motywacją do podjęcia tego typu działań było określenie prawdopodobnej wielkości populacji docelowej oraz aktualnie stosowane technologie. Nie zidentyfikowano również szczegółowych opracowań dotyczących epidemiologii zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania spowodowanych używaniem alkoholu, określonego jak w zleceniu. Brak jest również ogólnodostępnych danych dotyczących wykorzystania zasobów, rozumianych jako technologie alternatywne i inne świadczenia finansowane ze środków publicznych w analizowanym lub szerszym wskazaniu.

3.1.1. Metodologia badania rzeczywistej praktyki klinicznej

Prace prowadzono wieloetapowo, punktem wyjścia była baza prowadzona na zasadzie komunikatu SWIAD², w której NFZ gromadzi dane dotyczące zrealizowanych świadczeń, wraz z informacją o rozpoznaniu zgodnym z ICD-10. Zwrócono uwagę, że obecnie możliwość identyfikacji pacjentów w pełni odpowiadających wnioskowanej populacji jest możliwa ze względu na wyodrębnienie jednostki jako unikatowy kod ICD-10. Mając na uwadze powyższe przedstawiono dane dla populacji odpowiadającej ocenianej – charakterystyka pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym zgodnym z klasyfikacją ICD-10, określonym jako F10. Uwzględniona zostanie również częstość i rodzaj udzielonych świadczeń. Wykonany zostanie przegląd bazy LEK³, w oparciu o który zostaną wskazane najczęściej wykorzystywane produkty lecznicze refundowane w ramach apteki ogólnodostępnej przez pacjentów zidentyfikowanych na podstawie rozpoznania.

3.1.2. Liczebność populacji

Populacja została określona na podstawie indywidualnych identyfikatorów pacjenta (zanonimizowana wersja numeru PESEL). Z uwagi na zakres gromadzonych przez Agencję danych analizowany zakres danych obejmuje okres między styczniem 2014 r., a grudniem 2021 r. Dane zostały zaprezentowane jako unikalny identyfikator pacjenta w zadanych kryteriach bazy danych, w związku z czym dane nie podlegają kumulowaniu się.

Tabela 1. Liczebność populacji z rozpoznaniem F10 w zależności od roku i miesiąca sprawozdawczego

Rok	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Liczba pac.	305 660	303 437	307 401	310 940	311 141	314 790	272 698	286 896
wsp. epi.	794,36	789,43	799,84	809,03	810,03	820,14	712,66	753,40

Analiza danych wykazała, że ogółem rozpoznanie F10 wraz z podkodami w pozycji rozpoznania głównego lub współistniejącego w trakcie realizacji co najmniej jednego świadczenia sfinansowanego ze środków publicznych zostało sprawozdane u 1,24 mln pacjentów w latach 2014-2021. Największą populację sprawozdano w roku 2019, kiedy łączna roczna liczba pacjentów wyniosła niemal 315 tys. W ciągu analizowanego okresu czasu najmniejszą liczbę pacjentów odnotowano w roku 2020 – łącznie 273 tys. pacjentów. Dane wyraźnie obrazują

² prowadzona na podstawie art. 102 ust. 5 pkt 21 i 25 ustawy 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.) baza danych w formacie szczegółowego komunikatu sprawozdawczego XML dotyczącego świadczeń ambulatoryjnych i szpitalnych, aktualna wersja stanowi załączniki do zarządzenia 128/2021/DI Prezesa NFZ, z dnia 7 lipca 2021 r.

<https://www.nfz.gov.pl/dla-swadczeniodawcy/sprawozdawczosc-elektroniczna/komunikat-swiad/>

³ prowadzona na podstawie art. 102 ust. 5 pkt 21 i 25 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.) baza danych w formacie szczegółowego komunikatu sprawozdawczego XML dotyczącego danych refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych wydawanych na recepty, przekazywanych przez apteki ogólnodostępne

<https://www.nfz.gov.pl/dla-swadczeniodawcy/sprawozdawczosc-elektroniczna/lista-typow-komunikatow-xml/komunikat-lek/>

sytuację ograniczeń w korzystaniu ze świadczeń opieki zdrowotnej w początkowym okresie pandemii wirusa SARS-CoV-2.

W odniesieniu do zmian populacji oszacowano również wskaźnik chorobowości przeliczając liczbę diagnozowanych pacjentów na 100 000 ludności całkowitej. Wykazano że w ostatnim w pełni sprawozdanym roku – 2021 – współczynnik epidemiologiczny chorobowości F10 wyniósł 753,40 przypadków / 100 000 ludności. W zidentyfikowanej populacji przeważającą grupę pacjentów stanowią mężczyźni (77,93%), zauważalne jest jednak zmniejszanie się udziału płci męskiej na rzecz rosnącego odsetka kobiet diagnozowanych w kodzie F10.

3.1.3. Refundacja u pacjentów – świadczenia opieki zdrowotnej

Tabela 2. Charakterystyka produktów jednostkowych udzielonych u co najmniej 50 tys. pacjentów z rozpoznaniem F10 w trakcie okresu obserwacji (lata 2014-2021) [lu – leczenie uzależnień]

produkt jednostkowy	l.pts.	liczba jednostek	suma refundacji
sesja lu psychoterapii indywidualnej	251 445	2 593 698,51	274 374 650,11 zł
porada / wizyta lu diagnostyczna	249 516	345 497,00	27 469 189,19 zł
osobodzień w oddziale / ośrodku leczenia alkoholowych zespołów abstynencyjnych (detoksykacji)	168 887	2 293 982,00	456 767 471,23 zł
porada lu lekarska diagnostyczna	168 108	214 031,00	17 033 575,87 zł
porada / wizyta lu terapeutyczna (kolejna)	153 691	839 309,50	44 607 171,30 zł
sesja lu psychoterapii grupowej (uczestnik)	150 396	3 630 522,70	96 376 676,78 zł
osobodzień w oddziale psychiatrycznym	133 607	2 897 951,00	500 792 147,93 zł
sesja psychoterapii indywidualnej	112 437	1 228 150,00	145 456 020,86 zł
porada lu lekarska terapeutyczna (kolejna)	98 403	406 572,00	10 719 758,87 zł
porada lub wizyta diagnostyczna	94 654	139 932,65	12 478 252,08 zł
osobodzień w oddziale / ośrodku terapii uzależnień od alkoholu	92 014	3 705 748,00	497 411 409,66 zł
sesja lu psychoedukacyjna (uczestnik)	68 217	1 643 654,24	14 349 394,83 zł
osobodzień w oddziale / ośrodku leczenia alkoholowych zespołów abstynencyjnych (detoksykacji) z korektorem 0,7 - pobyt ponad standard czasu	67 075	320 662,00	46 722 893,13 zł
osobodzień w oddziale / ośrodku leczenia uzależnień	64 878	2 528 765,00	331 362 443,98 zł
porada lekarska diagnostyczna - 0,75 godziny	63 023	80 641,00	6 445 250,86 zł
porada lub wizyta terapeutyczna	62 885	375 637,00	22 400 671,40 zł
wizyta lu instruktora terapii uzależnień	60 534	412 119,00	10 912 118,45 zł
porada lekarska terapeutyczna	58 159	228 103,00	12 163 898,93 zł
osobodzień w oddziale dziennym terapii uzależnienia od alkoholu	52 387	1 630 282,00	165 027 625,09 zł
osobodzień w oddziale/ośrodku leczenia alkoholowych zespołów abstynencyjnych (detoksykacji)	51 523	550 400,00	122 568 396,73 zł

Z danych wynika, że najczęściej pacjentów diagnozowano w kodzie podczas udzielania świadczeń związanych bezpośrednio z leczeniem uzależnień, ponad ćwierć miliona pacjentów odbyło sesję psychoterapii indywidualnej za łączną kwotę 274 mln zł. Najbardziej obciążającym budżet płatnika świadczeniem była refundacja z tytułu pobytu pacjenta na oddziale psychiatrycznym. Łącznie u 133 tys. pacjentów sprawozdano niemal 3 mln osobodni za łączną kwotę 501 mln zł. Świadczeniem o podobnie wysokim obciążeniu była refundacja z tytułu finansowania osobodni w oddziale / ośrodku terapii uzależnień od alkoholu, gdzie u 92 tys. pacjentów sprawozdano 3,7 mln jednostek za kwotę 497 mln zł. Całkowita kwota refundacji z tytułu wszystkich świadczeń finansowanych ze środków publicznych u pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym F10 w okresie między rokiem 2014 a 2021 wyniosła 4 843 322 821,23 zł.

3.1.4. Refundacja u pacjentów – produkty lecznicze

Tabela 3. Trzy substancje czynne, na które realizowano największą ilość recept przez pacjentów zidentyfikowanych w bazie SWAID z rozpoznaniem F10, w okresie czasu obserwacji 2013-2021

	I.pts.	ilość opakowań	wartość	refundacja
kwas walproinowy	99 436	1 440 524,47	36 330 082,83 zł	32 785 223,49 zł
olanzapina	18 591	214 677,24	40 566 828,52 zł	38 767 986,56 zł
rysperydon	11 639	165 302,17	28 721 638,91 zł	28 030 222,07 zł

Największa liczba pacjentów realizowała recepty na produkty lecznicze zawierające w swoim składzie sole kwasu walproinowego jako substancję czynną i były to produkty jednoskładnikowe (nie uwzględniano preparatów złożonych). Z refundacji skorzystało 99 tys. pacjentów, którzy zrealizowali recepty na łączną sumę 1,4 mln opakowań jednostkowych. Wartość refundacji z tytułu produktów leczniczych zawierających sole kwasu walproinowego wyniosła 33 mln zł.

Rejestracyjne wskazania dla najczęściej refundowanych substancji czynnych:

- sole kwasu walproinowego wskazane są do stosowania w przypadku padaczki oraz w leczeniu epizodów maniackalnych w chorobie afektywnej dwubiegunowej, w przypadku gdy lit jest przeciwwskazany lub źle tolerowany. Kontynuację leczenia walproinianem można rozważyć u pacjentów, u których uzyskano odpowiedź kliniczną na leczenie walproinianem ostrej fazy manii;
- olanzapina wskazana jest do leczenia schizofrenii, średnio nasilonych i ciężkich epizodów manii oraz w zapobieganiu nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej;
- rysperydon wskazany jest w leczeniu podtrzymującym schizofrenii u pacjentów aktualnie leczonych doustnymi lekami przeciwpsychotycznymi.

4. Interwencja oceniana

Produkt leczniczy Vivitrol nie jest dopuszczony do obrotu w Polsce ani w Europie. Uzyskał rejestrację FDA na terenie Stanów Zjednoczonych. W tabeli poniżej przedstawiono kluczowe informacje dotyczące produktu leczniczego Vivitrol na podstawie Full Prescribing Information leku Vivitrol.

Tabela 4. Informacje dotyczące produktu leczniczego Vivitrol (naltrekson o przedłużonym uwalnianiu)

Nazwa handlowa, postać i dawka	Vivitrol, naltrekson w zawieszynie do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 380 mg
Kod ATC	N07BB04, grupa farmakoterapeutyczna: Preparaty stosowane w leczeniu uzależnienia od alkoholu*
Substancja czynna	naltrekson
Mechanizm działania	Naltrekson jest antagonistą opioidowym o największym powinowactwie do receptora opioidowego μ . Naltrekson ma niewielką aktywność lub jej brak jako agonista opioidowy. Poza właściwościami blokowania opioidów, naltrekson ma niewielkie, jeśli w ogóle, działanie. Jednakże, powoduje zwężenie źrenicy poprzez nieznaną mechanizm.
Wskazanie oceniane wg zlecenia MZ	Zaburzenia psychiczne i zaburzenia zachowania spowodowane używaniem alkoholu (F10), w tym zespół uzależnienia.
Wskazania zarejestrowane	Leczenie preparatem Vivitrol powinno być częścią kompleksowego programu leczenia, który obejmuje wsparcie psychospołeczne. Pacjenci uzależnieni od opioidów, w tym leczeni z powodu uzależnienia od alkoholu, muszą być wolni od opioidów w momencie pierwszego podania preparatu Vivitrol. <ul style="list-style-type: none"> • Uzależnienie od alkoholu Vivitrol jest wskazany w leczeniu uzależnienia od alkoholu u pacjentów, którzy są w stanie powstrzymać się od alkoholu w warunkach ambulatoryjnych przed rozpoczęciem leczenia preparatem Vivitrol. Pacjenci nie powinni aktywnie pić w momencie pierwszego podania preparatu Vivitrol. <ul style="list-style-type: none"> • Uzależnienie od opioidów Vivitrol jest wskazany do zapobiegania nawrotom uzależnienia od opioidów po przebytej detoksykacji.
Dawkowanie we wskazaniu zarejestrowanym	Vivitrol musi być przygotowywany i podawany przez profesjonalistę w ochronie zdrowia (healthcare professional). Zalecana dawka preparatu Vivitrol to 380 mg podawane domięśniowo co 4 tygodnie lub raz w miesiącu.
Specjalne ostrzeżenia	Hepatotoksyczność Naltrekson podawany w nadmiernych dawkach może powodować uszkodzenie komórek wątroby i jest przeciwwskazany w ostrym zapaleniu wątroby lub niewydolności wątroby. W przypadku wystąpienia objawów lub oznak ostrego zapalenia wątroby należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Vivitrol.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Dopuszczenie do obrotu na terenie Stanów Zjednoczonych przez Food and Drug Administration, pierwotne dopuszczenie do obrotu: 1984 r., aktualizacja: październik 2010 r.
Podmiot odpowiedzialny	Alkermes, Inc. 852 Winter Street Waltham, MA 02451-1420
Status leku sierocego (TAK/NIE)	Nie

* źródło: <https://www.atccode.com/N07BB>, data dostępu: 26.08.2022 r.

5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce

Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ produkt Vivitrol nie był dotychczas sprowadzany dla polskich pacjentów w ramach importu docelowego.

Produkt leczniczy Vivitrol nie był dotychczas również przedmiotem oceny w AOTMiT. Nie oceniano również innych produktów leczniczych zawierających naltrekson o przedłużonym uwalnianiu w ocenianym wskazaniu.

6. Opinie ekspertów klinicznych

Do dnia przekazania materiałów do Agencji nie wpłynęły żadne opinie ekspertów klinicznych.

7. Rekomendacje

7.1. Rekomendacje kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w ocenianym wskazaniu w dniu 29 sierpnia 2022 r. przeszukano następujące strony internetowe:

- Polskie Towarzystwo Psychiatryczne: <https://psychiatria.org.pl/>
- European Academy of Allergy & Clinical Immunology: <https://www.europsy.net/guidance-papers/>
- National Institute for Health and Care Excellence: www.nice.org.uk
- American Psychiatric Association: <https://www.psychiatry.org/>
- Medycyna Praktyczna: www.mp.pl/artykuly/wytyczne.html
- National Guideline Clearinghouse (NGC): <https://www.guideline.gov/>
- Trip DataBase: www.tripdatabase.com

Wyszukiwanie uzupełniono o niesystematyczne przeszukanie z wykorzystaniem wyszukiwarki Google.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono łącznie 6 dokumentów stanowiących rekomendacje krajowych, międzynarodowych i zagranicznych towarzystw naukowych. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej. Z uwagi na obszerność zaleceń dot. farmakoterapii w ocenianym wskazaniu, opisano wyłącznie zalecenia dot. stosowania naltreksonu, niezależnie od formy farmaceutycznej. W przypadku polskich wytycznych PTBU/PTS 2013 opisano wszystkie zalecenia dot. farmakoterapii.

Wszystkie odnalezione wytyczne zalecają stosowanie naltreksonu w ocenianym wskazaniu, jednak wydaje się, że większość wytycznych odnosi się wyłącznie do formy doustnej. Amerykańskie wytyczne APA 2018 wskazują, że naltrekson o przedłużonym uwalnianiu może poprawić współpracę pacjentów. Wytyczne BAP 2012 odnotowują istnienie naltreksonu o przedłużonym uwalnianiu, jednak bez sformułowania osobnych zaleceń terapeutycznych.

Tabela 5. Przegląd zaleceń dotyczących stosowania naltreksonu w ocenianym wskazaniu

Organizacja i rok (kraj/rejon)	Rekomendowane interwencje
<p>University of Sydney 2021 (Australia)</p>	<p>Farmakoterapia w połączeniu z interwencjami psychospołecznymi powinna być rozważana u pacjentów z pośrednimi i ciężkimi zaburzeniami związanymi ze spożywaniem alkoholu (GPP). Naltrekson jest rekomendowany w zapobieganiu występowania epizodów ciężkiego picia alkoholu u pacjentów z pośrednimi i ciężkimi zaburzeniami związanymi ze spożywaniem alkoholu (A). Naltrekson nie jest odpowiedni dla osób zależnych od opioidów lub cierpiących z powodu bólu i wymagających terapii przeciwbólowej opartej na opioidach (GPP). Terapię z wykorzystaniem naltreksonu należy rozpocząć jak najszybciej po zaprzestaniu spożycia alkoholu (zwykle 3-7 dni od ostatniego spożycia alkoholu) (GPP). Terapia naltreksonem trwa co najmniej 3-6 miesięcy (A). Zasadność kontynuacji terapii powinna być oceniona indywidualnie u każdego pacjenta (GPP).</p> <p>W Australii dostępny jest wyłącznie naltrekson w tabletkach.</p> <p>A – dostępne dowody mogą stanowić podstawę praktyki klinicznej</p> <p>GPP (Good practice point) – dobra praktyka kliniczna, brak dostatecznych bezpośrednich dowodów pozwalających przypisać zalecenie do wyższej kategorii</p>
<p>APA 2018 (USA)</p>	<p>Naltrekson lub akamprozat jest rekomendowany (1B) do stosowania u pacjentów z pośrednimi i ciężkimi zaburzeniami związanymi ze spożywaniem alkoholu, którzy chcą zmniejszyć lub zaprzestać spożycia alkoholu, preferują farmakoterapię lub nie odpowiadają na samo leczenie niefarmakoterapeutyczne oraz nie mają przeciwwskazań do stosowania ww. leków. Naltrekson nie powinien być stosowany (1C) pacjentów z ostrym zapaleniem wątroby lub niewydolnością wątroby oraz u pacjentów stosujących opioidy lub u których przewiduje się stosowanie opioidów.</p> <p>W wytycznych odnotowano dostępność naltreksonu o przedłużonym uwalnianiu, który może poprawić współpracę pacjentów.</p> <p>1B – korzyści z interwencji w oczywisty sposób przewyższają ryzyka, pośredni poziom dowodów naukowych</p> <p>1C – korzyści z interwencji w oczywisty sposób przewyższają ryzyka, niski poziom dowodów naukowych</p>

Organizacja i rok (kraj/rejon)	Rekomendowane interwencje
PTBU/PTS 2013 (Polska)	<p>Każdy pacjent uzależniony od alkoholu jest potencjalnym kandydatem do przewlekłej farmakoterapii (...). Należy wyraźnie podkreślić, że stosowanie któregokolwiek spośród omówionych niżej leków bez interwencji psychospołecznych nie jest zalecane. 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. Do leków drugiego rzutu należy disulfiram w postaci doustnej. Inne leki psychotropowe mogą być stosowane do leczenia schorzeń współwystępujących i/lub u pacjentów z tzw. podwójnym rozpoznaniem. Ponadto u pacjentów uzależnionych od alkoholu z alkoholowym uszkodzeniem wątroby można rozważyć stosowanie baklofenu.</p> <p>[Naltrekson] wydłuża abstynencję, choć wydaje się pod tym względem mniej skuteczny od akamprozatu. ChPL mówi o stosowaniu leku w celu zapobiegania nawrotom picia, wydłużania abstynencji i redukcji głodu. W wypadku korzystnych zmian w zachowaniu osoby leczonej (istotna redukcja picia, utrzymywanie abstynencji) lek może być stosowany do 6 miesięcy. Jednak optymalny czas leczenia nie jest możliwy do sprecyzowania na podstawie dostępnych wyników badań. Podstawowymi przeciwwskazaniami do stosowania leku są ciężkie zaburzenia czynności nerek lub wątroby oraz uzależnienie opioidowe. Należy podkreślić, że naltrekson i nalmefen, jako antagoniści receptorów opioidowych są związkami praktycznie pozbawionymi działania opioidoergicznego i potencjału uzależniającego. Oba leki mogą natomiast wywoływać opioidowy zespół abstynencyjny u osób przyjmujących przewlekle opioidy.</p> <p>W odróżnieniu od naltreksonu i akamprozatu stosowanie nalmefenu jest zalecane u osób aktualnie pijących, bez okresu abstynencji poprzedzającego włączenie leku.</p>
BAP 2012 (UK)	<p>Stosowanie naltreksonu może zmniejszyć ryzyko powrotu do nadużywania alkoholu po spożyciu alkoholu, jednak jest mniej dowodów dot. podtrzymania abstynencji (A). Naltrekson może stanowić lepszą terapię dla osób często wracających do picia alkoholu, które chcą podtrzymać abstynencję. W przypadku akamprozatu i naltreksonu brak spójnych dowodów jaka grupa pacjentów odpowie na leczenie, dlatego leki zapobiegające nawrotom powinny być rozważane u każdej osoby nadużywającej alkoholu, która chce zachować abstynencję (A).</p> <p>Wytyczne odnotowują, że w USA zarejestrowano naltrekson o przedłużonym uwalnianiu, który jest też stosowany w Wielkiej Brytanii.</p> <p>A – rekomendacja bezpośrednio oparta na dowodach pochodzących z metaanalizy RCT, pojedynczego RCT albo badań obserwacyjnych na dużych, reprezentatywnych grupach pacjentów</p>
NICE 2011 (Anglia i Walia)	<p>Po odstawieniu alkoholu u osób z pośrednimi i ciężkimi zaburzeniami związanymi ze spożywaniem alkoholu należy rozważyć stosowanie akamprozatu lub doustnego naltreksonu w skojarzeniu z interwencją psychologiczną skupiającą się bezpośrednio na nadużywaniu alkoholu. Naltrekson powinien być stosowany do 6 miesięcy lub dłużej u osób odnoszących korzyści, które chcą kontynuować przyjmowanie leku. Pacjenci przyjmujący naltrekson powinni przechodzić regularne kontrole – co miesiąc do 6 miesięcy stosowania leku, następnie rzadsze.</p> <p>Akamprozat lub doustny naltrekson może być też stosowany u osób z epizodami szkodliwego picia lub pośrednimi zaburzeniami związanymi ze spożywaniem alkoholu, które nie odpowiedziały na samą interwencję psychologiczną lub poprosiły o włączenie farmakoterapii.</p> <p>Po starannym rozważaniu korzyści i ryzyk, akamprozat lub doustny naltrekson może być stosowany u osób w wieku 16-17 lat w połączeniu z terapią poznawczo-behawioralną, które nie brały udziału lub nie skorzystały z wcześniejszych opcji terapeutycznych.</p>

APA – American Psychiatric Association

PTBU/PTS – Polskie Towarzystwo Badań and Uzależnieniami / Polskie Towarzystwo Psychiatryczne

BAS – British Association for Psychopharmacology

NICE – National Institute For Health and Care Excellence

7.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia rekomendacji refundacyjnych:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <https://www.cadth.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>

- Australia – <http://www.health.gov.au/>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>
- Niemcy - <https://www.iqwig.de/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 29.08.2022 r. z użyciem słów kluczowych *naltrexone*, *naltrexone extended-release*, Vivitrol. Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania naltreksonu o przedłużonym uwalnianiu we wnioskowanym wskazaniu.

7.3. Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2022 r.⁴, we wskazaniach związanych z leczeniem farmakologicznym zaburzeń psychicznych i zachowania spowodowanych używaniem alkoholu, w tym zespołu uzależnienia, nie ma żadnych refundowanych opcji terapeutycznych.

W Polsce dostępne są produkty lecznicze zawierające akamprozat, naltrekson (postać doustna) i nalmefen, tj. substancje wymieniane w wytycznych jako leczenie pierwszej linii. W poniższej tabeli przedstawiono ceny leków zawierających ww. substancje czynne na podstawie serwisu mp.pl⁵.

Tabela 6. Dostępne w Polsce leki zawierające akamprozat, naltrekson (postać doustna) i nalmefen

Nazwa handlowa	Substancja czynna	Postać	Cena
Campral	akamprozat	84 tab. dojelitowe 333 mg	123,38 zł
Adepend	naltrekson	28 tab. 50 mg	279,00 zł
Naltex	naltrekson	28 tab. 50 mg	136,52 zł
Naltex	naltrekson	56 tab. 50 mg	193,11 zł
Selincro	nalmefen	14 tab. 18 mg	269,99 zł
Selincro	nalmefen	7 tab. 18 mg	139,99 zł

⁴ <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-22-sierpnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2022-r>

⁵ <https://www.mp.pl/pacjent/leki/leki/items>, dostęp 2.09.2022 r.

8. Wskazanie dowodów naukowych

8.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili przegląd systematyczny w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa naltreksonu w zawiesinie do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania spowodowanych używaniem alkoholu (F10), w tym zespołu uzależnienia.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 29-30.08.2022 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed) oraz The Cochrane Library. Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: pacjenci z zaburzeniami psychicznymi spowodowanymi używaniem alkoholu, w tym z zespołem uzależnienia od alkoholu

Interwencja: naltrekson w zawiesinie do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 380 mg, podawany domięśniowo co 4 tygodnie lub raz w miesiącu

Komparator: nie ograniczono

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Typ badań: randomizowane, kontrolowane badania kliniczne, przeglądy systematyczne, metaanalizy

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, dostępne w postaci pełnego tekstu

Wykorzystaną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku do niniejszego opracowania.

8.2. Opis badań włączonych do analizy

Do analizy włączono jeden przegląd systematyczny z metaanalizą Murphy 2022, który objął 7 randomizowanych badań klinicznych porównujących skuteczność naltreksonu w zawiesinie o przedłużonym uwalnianiu z placebo (n=1500 pacjentów).

Pominięto odnalezione dwa randomizowane badania kliniczne porównujące skuteczność naltreksonu w zawiesinie do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu z naltreksonem w postaci tabletek. Badanie Busch 2017 było badaniem pilotażowym, projekt badania nie zakładał wystarczającej mocy statystycznej, aby testować hipotezy badawcze, badaną populację stanowili wyłącznie weterani wojenni hospitalizowani w związku z uzależnieniem od alkoholu, a całkowita liczba pacjentów, którzy ukończyli badanie wyniosła N=34. Z kolei publikacja Malone 2019 opisuje projekt randomizowanego badania klinicznego prowadzonego metodą otwartą w placówkach pierwszego kontaktu przez 24 tygodnie. Jednakże, wyniki tego badania nie zostały opublikowane w formie pełnotekstowej. Abstrakt Malone 2019a przedstawia częściowe wyniki. Z uwagi na fakt, iż jest to jedyne badanie porównujące ocenianą interwencję z naltreksonem w formie tabletek, zdecydowano o przedstawieniu projektu badania oraz jego częściowych wyników w ramach informacji dodatkowych.

Pominięto również przedstawienie wyników badania NCT01218958 (Pettinati 2011, Pettinati 2009, Ciraulo 2008, Lucey 2008, O'Brien 2005 oraz Garbutt 2005) porównującego skuteczność i bezpieczeństwo naltreksonu w zawiesinie o przedłużonym uwalnianiu z placebo, ponieważ wyniki tego badania zostały włączone do metaanalizy Murphy 2022.

Tabela 7. Charakterystyka przeglądu systematycznego z metaanalizą Murphy 2022

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Murphy 2022	<p>Typ: przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p>Interwencja: naltrekson w zawiesinie do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu</p> <p>Komparator: placebo</p> <p>Metodologia: przeszukano systematycznie bazy danych: MEDLINE, EMBASE, PsychINFO oraz clinicaltrials.gov. Selekcję badań prowadziło dwóch niezależnych</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> prace obejmujące okres od stycznia 1966 roku do września 2019 r. badania na ludziach publikacje pełnotekstowe oraz abstrakty w dowolnym języku podwójnie zaślepienie, randomizowane badania kliniczne, kontrolowane placebo, dotyczące skuteczności wpływu naltreksonu 	<p>Punkty pierwszorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> liczba dni, w których pacjenci spożywali alkohol (ang. Drinking Days, DD) liczba dni, w których pacjenci spożywali dużo alkoholu (ang. Heavy Drinking Days, HDD) <p>Punkty drugorzędowe:</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>analitików do momentu uzyskania konsensusu. Dwoch niezależnych analizytków oceniło jakość włączanych badań za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration.</p> <p>N= 1500 pacjentów z 7 badań klinicznych</p> <p>Przyjęte definicje:</p> <ul style="list-style-type: none"> HDD (liczba dni, w których uczestnicy dużo pili): 4 lub więcej standardowych drinków w przypadku kobiet oraz 5 lub więcej standardowych drinków w przypadku mężczyzn w ciągu dnia; standardowy drink: 14 g czystego alkoholu <p>Przyjęte miary:</p> <ul style="list-style-type: none"> WMD (ang. weighted mean difference) – średnia ważona różnica w liczbie HDD oraz liczbie DD w miesiącu RD (ang risk difference) – różnica ryzyka nawrotu HDD względem nawrotu DD wraz z 95% przedziałem ufności. 	<p>we wstrzyknięciach o przedłużonym uwalnianiu na spożycie alkoholu.</p> <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> badania nierandomizowane i niezaślepienie badania, w których nie mierzono częstości spożywania alkoholu badania, które zawierały wyniki dla punktów końcowych w formie niepozwalającej na ich połączenie w meta-analizie, a autorzy badań odmówili przekazania danych w innej formie 	<ul style="list-style-type: none"> odsetek uczestników, którzy nie doświadczyli HDD odsetek uczestników, którzy zachowali abstynencję przez cały okres badania

8.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Wyniki przeglądu systematycznego z metaanalizą Murphy 2022 – porównanie z placebo

- Wpływ na liczbę dni, w których uczestnicy spożywali alkohol (DD)

WMD DD = -2,0 (95% CI: -3,4; -0,6; p=0,03)

Do głównej analizy włączono 5 badań. Liczba dni, w których uczestnicy spożywali alkohol, była niższa o 2 dni w grupie pacjentów leczonych naltreksonem w zawieszynie o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu do grupy, która otrzymała placebo (różnica była istotna statystycznie).

Badanie heterogeniczności wskazało niewielką zmienność między włączonymi badaniami (statystyka I2 wyniosła 0,0%).

RD DD=2% (95% CI: -1%; 6%; p = 0,15)

Do analizy różnicy ryzyka nawrotu spożywania alkoholu (abstynencja na czas trwania badania) włączono 3 badania. Wynik (łączona wartość RD) nie uzyskał istotności statystycznej. Badanie heterogeniczności wskazało umiarkowaną zmienność pomiędzy włączonymi badaniami (statystyka I2 wyniosła 49,7%, p = 0,12; 69,8%; p=0,07).

- Wpływ na liczbę dni, w których uczestnicy spożywali duże ilości alkoholu (HDD)

WMD HDD = -1,2 (95% CI: -0,2; -2,1; p = 0,02)

Do głównej analizy włączono 7 badań. Liczba dni, w których uczestnicy spożywali dużo alkoholu (4 lub więcej standardowych drinków w przypadku kobiet oraz 5 lub więcej standardowych drinków w przypadku mężczyzn dziennie) była o 1,2 dnia niższa w grupie, która otrzymała naltrekson w zawieszynie o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu z grupą, która otrzymała placebo (różnica była istotna statystycznie).

Badanie heterogeniczności wskazało niewielką zmienność między włączonymi badaniami (statystyka I2 wyniosła 0,0%).

RD HDD= 1% (95% CI: -5%; 6%; p = 0,8)

Do analizy różnicy ryzyka nawrotu spożywania dużych ilości alkoholu włączono 4 badania. Wynik (łączona wartość RD) nie uzyskał istotności statystycznej. Badanie heterogeniczności nie wskazało istotnej zmienności pomiędzy badaniami (statystyka I2 wyniosła 32,4%; p = 0,22).

Ograniczenia wskazane przez autorów metaanalizy Murphy 2022:

- Na wynik metaanalizy mają wpływ przede wszystkim wyniki dwóch dużych badań: Garbutt 2005 oraz Kranzler 2004, usunięcie wyników tych dwóch badań z analiz wpływu na DD oraz HDD obniża wielkość efektu prawie do zera i skutkuje utratą istotności statystycznej uzyskanych wyników.
- We wszystkich włączonych badaniach, poza podawaniem leków, stosowano jakąś formę edukacji psychospołecznej, a forma ta różniła się pomiędzy badaniami; z tego powodu nie można wysnuwać wniosków dotyczących skuteczności naltreksonu w formie o przedłużonym uwalnianiu bez towarzyszących działań psychospołecznych.
- Uzyskane wyniki odnoszą się wyłącznie do czasu leczenia trwającego do 6 miesięcy, ponieważ nie odnaleziono dowodów naukowych z dłuższego okresu obserwacji.
- Wcześniejsze przeglądy systematyczne dotyczące zastosowania naltreksonu o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu uzależnienia od opioidów wskazują istotnie statystycznie wyższy *compliance* (stosowanie leku zgodnie z zaleceniami) w porównaniu z terapią standardową w prospektywnych badaniach randomizowanych. W badaniach włączonych do niniejszej metaanalizy *compliance* również był wysoki, jednak można założyć, że jest to najlepszy możliwy scenariusz.

Dodatkowe ograniczenia wskazane przez analityków Agencji:

- Celem metaanalizy Murphy 2022 było zbadanie skuteczności naltreksonu o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu uzależnienia od alkoholu, jednakże przyjęta definicja interwencji różniła się od przyjętej w niniejszym raporcie. Niniejszy raport ocenia naltrekson w zawieszynie o przedłużonym uwalnianiu podawany zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem (380 mg co 4 tygodnie lub raz w miesiącu). Tymczasem w metaanalizie Murphy 2022 w dwóch spośród siedmiu włączonych badań, dawka naltreksonu w zawieszynie o przedłużonym uwalnianiu różniła się od zarejestrowanego dawkowania (w badaniu Johnson 2004 pacjentom podawano 400 mg, a w badaniu Kranzier 2004 pacjentom podawano 300 mg w pierwszym miesiącu badania, a w następnych 150 mg naltreksonu w zawieszynie o przedłużonym uwalnianiu).
- Do metaanalizy Murphy 2022 włączano badania na subpopulacjach (dorośli z uzależnieniem od alkoholu i kokainy w badaniu Pettinati 2014, dorośli z HIV i jednoczesnym uzależnieniem od alkoholu lub spożywający duże ilości alkoholu w badaniu Edelman 2019, dorośli więźniowie z HIV i jednoczesnym uzależnieniem od alkoholu w badaniu Springer 2017).

Wnioski autorów badania Murphy 2022

Naltrekson w zawieszynie o przedłużonym uwalnianiu obniża liczbę dni, w których pacjenci spożywają alkohol i liczbę dni, w których uczestnicy spożywają duże ilości alkoholu w porównaniu z placebo. Redukcja ta jest większa, gdy leczenie trwa dłużej.

8.4. Dodatkowe informacje

8.4.1. Randomizowane badanie kliniczne Malone 2019/ Malone 2019 a

Poniżej przedstawiono projekt oraz wstępne wyniki randomizowanego badania klinicznego Malone 2019, które nie spełniło kryteriów włączenia do niniejszej analizy (brak wyników opublikowanych w formie pełnotekstowej). Badanie to stanowi jedyny odnaleziony dowód porównujący skuteczność naltreksonu w zawieszynie do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu z aktywnym leczeniem (naltrekson w formie tabletek).

Tabela 8. Charakterystyka badania Malone 2019

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Malone 2019	<p>Typ: randomizowane badanie kliniczne prowadzone metodą otwartą</p> <p>Interwencja: naltrekson w zawieszynie do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu (XR- NTX)</p> <p>Komparator: naltrekson w formie tabletek (O-NTX)</p> <p>Czas obserwacji: 24 tygodnie</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dorośli pacjenci • zdiagnozowane w oparciu o skalę DSM-V zaburzenie używania alkoholu określone przez lekarza prowadzącego badanie • pacjenci zdolni do wyrażenia świadomej zgody na udział 	<p>Pierwszorzędowy punkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • uzyskanie Good Clinical Outcome,(GCO) mierzonego jako abstynencja lub umiarkowane spożywanie alkoholu (≤ 2 drinki/dziennie w przypadku mężczyzn; ≤ 1 drink/dziennie w przypadku kobiet oraz ≤ 2 zdarzenia intensywanego picia alkoholu/ miesiąc w ciągu 20

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>N: 237 pacjentów (XR-NTX: n=117; O-NTX: n=120)</p>	<p>w badaniu w języku angielskim lub hiszpańskim</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci akceptujący cel leczenia, jaki jest abstynencja alkoholowa bez konieczności detoksykacji pacjentów hospitalizowanych. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> trwające aktualnie uzależnienie od opioidów lub pozytywny wynik badania moczu w kierunku obecności opioidów ciąża lub staranie się o dziecko w przypadku kobiet uczulenie na naltrekson lub substancje pomocnicze poważna choroba wątroby, niewydolność wątroby lub testy czynności wątroby (LFT) przekraczające trzykrotnie górną granicę normy inna ciężka lub nieleczona choroba, która mogłaby ulec zaostrzeniu przez udział w badaniu 	<p>spośród 24 tygodni badania – pomiar na podstawie raportowania pacjenta (binarny kwestionariusz: tak/ nie)</p> <p>Punkty drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> inkrementalna efektywność kosztowa XR-NTX w stosunku do O-NTX miar picia alkoholu miar <i>adherence</i> (stosowania się do zaleceń w zakresie prawidłowego zażywania leków) czynniki wpływające na skuteczność terapii mierzone z poziomu pacjenta inne punkty końcowe

Wyniki porównania bezpośredniego z naltreksonem w tabletkach na podstawie abstraktu konferencyjnego Malone 2019a

Charakterystyka włączonej populacji

- Zrandomizowano N=237 dorosłych pacjentów (n = 117 XR-NTX; n = 120 O-NTX);
- Średni wiek pacjentów: 48,5 lat (SD=10,6)
- 71% - mężczyźni
- 54% - anonimowi alkoholicy (AA)
- W momencie randomizacji średnia liczba drinków: 9,6 (SD=11,6) dziennie, średnia liczba dni, w których zachowano abstynencję: 29%, średnia liczba dni, w których pacjenci spożywali dużo alkoholu (HDD): 61%, średnia liczba punktów w skali OCDS (Obsessive Compulsive Drinking Scale): 17,6 (SD=7,1), średnia liczba punktów AUDIT: 24,2 (SD=8,0)

Kluczowe wyniki:

- Liczba przyjętych podań XR-NTX: 64%, liczba przyjętych O-NTX: 67%
- Uzyskanie GCO w tygodniach 5-24: 29% w grupie XR-NTX vs 23% w grupie O-NTX, p=0,29.
- Średnia liczba miesięcy z GCO: 2,9 mies. w grupie XR-NTX vs 2,5 mies. w grupie O-NTX, p=0,21
- Odsetek dni, w których zachowano abstynencję: 70% w grupie XR-NTX vs 71% w grupie O-NTX, p=0,77)
- Odsetek dni, w których spożywano dużą ilość alkoholu (HDD): 20% w grupie XR-NTX vs 16% w grupie O-NTX; p=0,28)
- Zmniejszenie punktacji w skali OCDS z 17,6 do 7,6 było porównywalne w obu ramionach.

Wnioski autorów:

Rozpoczęcie terapii oraz jej utrzymanie w obu ramionach było na dobrym poziomie. W całym badaniu pacjenci raportowali poprawę długoterminowych wyników w zakresie spożywania alkoholu. Zebrane dowody są niewystarczające, aby oceniać różnice w zakresie pierwszorzędowych oraz drugorzędowych punktów końcowych raportowanych przez pacjentów przyjmujących XR-NTX i O-NTX. Dodatkowa analiza oceni pozostałe punkty końcowe (CDT, stężenie LFT, związek ze statusem genu OPRM1).

8.4.2. Bezpieczeństwo na podstawie SPC Vivitrol

Specjalne ostrzeżenie:

Naltrekson podawany w zbyt dużych dawkach może uszkadzać komórki wątroby; jest przeciwwskazany w ostrym zapaleniu wątroby oraz w niewydolności wątroby.

Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs), które mogą być związane z terapią lekiem Vivitrol to: ciężkie reakcje w miejscu wstrzyknięcia, eozynofilowe zapalenie płuc, ciężkie reakcje alergiczne, niezamierzone przyspieszenie odstawienia opioidów, przypadkowe przedawkowanie opioidów, depresja oraz myśli samobójcze.

Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane (AEs) związane z terapią lekiem Vivitrol z powodu uzależnienia od alkoholu (tj. występujące u $\geq 5\%$ pacjentów oraz co najmniej dwa razy częściej niż po podaniu placebo) to: nudności, wymioty, reakcje w miejscu wstrzyknięcia (m. in. stwardnienie, świąd, guzki i obrzęk), skurcze mięśni, zawroty głowy lub omdlenia, senność lub uspokojenie polekowe, anoreksja oraz zmniejszony apetyt lub inne zaburzenia apetytu.

Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u 9% pacjentów leczonych naltreksonem w zawieszynie o przedłużonym uwalnianiu oraz u 7% pacjentów, którzy otrzymywali placebo.

9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Nie odnaleziono danych pozwalających na określenie liczebności populacji pacjentów, którzy mogliby stosować lek Vivitrol sprowadzany w ramach importu docelowego. Do dnia przekazania materiałów do Agencji nie wpłynęły również żadne opinie ekspertów klinicznych.

W przekazanym zleceniu Minister Zdrowia informuje, iż dotychczas **nie wydano** zgód na refundację wnioskowanego produktu leczniczego. Zgodnie z informacjami umieszczonymi na stronie drugs.com cena jednej ampułki leku Vivitrol to 1 589,22 USD⁶, co odpowiada 7 513,20 zł po średnim kursie NBP z dnia 2.09.2022 r. Odnalezione wytyczne kliniczne wskazywały najczęściej 6-miesięczny okres terapii. Koszt takiej terapii dla jednego pacjenta wyniósłby 45 079,18 zł.

⁶ <https://www.drugs.com/price-guide/vivitrol>, dostęp 2.09.2022 r.

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 21 lipca 2022 r., Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Vivitrol (naltrekson), zawieszina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, we wskazaniu: zaburzenia psychiczne i zaburzenia zachowania spowodowane używaniem alkoholu (F10), w tym zespół uzależnienia.

Zgodnie z informacją przekazaną w zleceniu, oceniany produkt leczniczy sprowadzany jest z zagranicy zgodnie z art. 4 Prawo farmaceutyczne. Minister Zdrowia informuje, iż dotychczas nie wydano zgód na refundację wnioskowanego produktu leczniczego. Zgodnie z informacjami umieszczonymi na stronie drugs.com cena jednej ampułki leku Vivitrol to 1 589,22 USD .

Problem zdrowotny

Nie wszystkie osoby mające kontakt z daną substancją psychoaktywną uzależniają się od niej. Jedynie niektórzy cechują się wysoką podatnością na uzależnienie. Podatność ta polega na takim zestawie biologicznych cech danego organizmu, która w interakcji z czynnikami środowiskowymi może prowadzić do rozwoju uzależnienia.

Z perspektywy neurobiologicznej rozwój i cechy ośrodkowego układu nerwowego zależą od predyspozycji genetycznych. Równocześnie zależą one w dużym stopniu od wpływu środowiska, gdyż mózg bezpośrednio przetwarza informacje i bodźce pochodzące z otoczenia. Impulsywność czy sprawność procesów metabolicznych to cechy uwarunkowane genetycznie.

Inny istotny aspekt rozwoju uzależnienia wynika ze wzmacniającego (nagradzającego) charakteru substancji psychoaktywnych. Substancje takie uważa się również za wzmacniające w sytuacji, gdy ich przyjmowanie zwiększa prawdopodobieństwo ponownego ich przyjęcia. Środki psychoaktywne mają charakter nagradzający, gdyż ich mechanizmy, ukierunkowane są na określone struktury mózgowia (tzw. „układ nagrody”). Prowadzi to do krótkotrwałego odczucia przyjemności, euforii lub rozluźnienia, co nazywane jest wzmocnieniem pozytywnym. Za wspólną drogę końcową wszystkich rodzajów uzależnień (zwłaszcza uzależniającego wpływu substancji psychoaktywnych) uznawane są szlaki dopaminergiczne.

Wśród procesów odpowiedzialnych za rozwój uzależnienia, oprócz wzmocnienia, należy wymienić mechanizmy allostazy, neuroadaptacji i neuroplastyczności. Jednorazowe, krótkotrwałe przyjęcie substancji uzależniającej może aktywować mezo-kortykolimbiczny układ dopaminergiczny w mózgu. Jednak jest to efekt tymczasowy i w krótkim czasie następuje powrót do homeostazy określonych części mózgu. Neuroadaptacja polega na tym, że często powtarzane lub przewlekłe używanie substancji uzależniającej, wywołuje zmiany w procesach mózgowych. Zmiany mają na celu ograniczenie efektów oddziaływania danej substancji na układ nerwowy. Mózg usiłuje odtworzyć homeostazę po każdym kontakcie z substancją psychoaktywną. Proces uzależnienia jednak przełamuje to dążenie, co prowadzi do wykształcenia się procesu allostazy. Allostaza jest definiowana jako przesunięcie punktu odniesienia dla homeostazy w taki sposób, że utrzymanie równowagi biologicznej zaczyna zależeć od obecności substancji w organizmie.

Kolejnym procesem zaangażowanym w rozwój uzależnień jest neuroplastyczność. Neuroplastyczność to zdolność mózgu do zmian i przebudowy w celu utrwalania nowych śladów pamięciowych i uczenia się nowych informacji. Zmiany te obejmują wzmocnienie niektórych połączeń synaptycznych i szlaków nerwowych w mózgu, przy jednoczesnym osłabieniu innych. Neuroplastyczność oznacza zintegrowaną odpowiedź mózgu na wyuczony kontekst zewnętrzny i sygnały z otoczenia, które poprzedzają i następują po ekspozycji na narkotyk oraz na związane z nim przeżycia.

Wyróżnia się dwa podstawowe wzory spożywania alkoholu powodujące poważne zagrożenia i konsekwencje zdrowotne – picie szkodliwe oraz uzależnienie. Są to zaburzenia związane z używaniem alkoholu. Oba wymagają interwencji. Ważna jest prawidłowa ich identyfikacja, gdyż na jej podstawie należy oprzeć sposób pomocy i leczenia: jej cele, czas trwania i metody.

- Picie szkodliwe – wzór spożywania alkoholu, który powoduje szkody zdrowotne, fizyczne, psychiczne, psychologiczne lub społeczne, przy czym nie występuje uzależnienie od alkoholu. W rozpoznaniu picia szkodliwego nie bierze się pod uwagę pojedynczego epizodu intensywnego picia, czy pojedynczej szkody. Rozpoznanie opiera się na zjawiskach zachodzących w ciągu co najmniej miesiąca lub występujących w sposób powtarzający się w ciągu ostatnich 12 miesięcy.

- Uzależnienie od alkoholu – zaburzenie będące następstwem długotrwałego szkodliwego spożywania alkoholu. W uzależnieniu spożywanie alkoholu uzyskuje zdecydowane pierwszeństwo przed innymi zachowaniami, które wcześniej stanowiły dla danej osoby priorytet. Spożycie alkoholu nawet po bardzo długim okresie abstynencji może wyzwać zjawisko gwałtownego nawrotu objawów zespołu uzależnienia.

Szacuje się, że nadużywanie alkoholu skraca życie średnio o 16 lat, ponieważ:

- alkohol powoduje wiele chorób i zmienia ich obraz, stwarzając problemy diagnostyczne,
- osoby uzależnione później zgłaszają się do lekarza – często mimo konieczności nie podejmują leczenia chorób somatycznych lub leczą się niesystematycznie,
- alkohol zmniejsza skuteczność rutynowej terapii wielu chorób,
- alkohol zwiększa liczbę wypadków (również ze skutkami śmiertelnymi),
- ryzyko popełnienia samobójstwa przez osoby uzależnione jest 3-9 razy większe w porównaniu ze stwierdzanym wśród abstynentów,
- zatrucia alkoholem bywają śmiertelne.

Ponadto nadużywanie alkoholu sprzyja występowaniu zakażeń. Z powodu wyniszczenia organizmu i częstej obecności chorób współistniejących układ odpornościowy osób uzależnionych nie funkcjonuje prawidłowo. Częściej obserwuje się u nich zapalenie płuc, gruźlicę, wirusowe zapalenia wątroby, a także choroby autoimmunologiczne, z których najczęstsza jest łuszczyca.

Populacja została określona na podstawie indywidualnych identyfikatorów pacjenta (zanonimizowana wersja numeru PESEL). Z uwagi na zakres gromadzonych przez Agencję danych analizowany zakres danych obejmuje okres między styczniem 2014 r., a grudniem 2021 r. Dane zostały zaprezentowane jako unikalny identyfikator pacjenta w zadanych kryteriach bazy danych, w związku z czym dane nie podlegają kumulowaniu się.

Analiza danych wykazała, że ogółem rozpoznanie F10 wraz z podkodami w pozycji rozpoznania głównego lub współistniejącego w trakcie realizacji co najmniej jednego świadczenia sfinansowanego ze środków publicznych zostało sprawozdane u 1,24 mln pacjentów w latach 2014-2021. Największą populację sprawozdano w roku 2019, kiedy łączna roczna liczba pacjentów wyniosła niemal 315 tys. W ciągu analizowanego okresu czasu najmniejszą liczbę pacjentów odnotowano w roku 2020 – łącznie 273 tys. pacjentów.

W odniesieniu do zmian populacji oszacowano również wskaźnik chorobowości przeliczając liczbę diagnozowanych pacjentów na 100 000 ludności całkowitej. Wykazano że w ostatnim w pełni sprawozdanym roku – 2021 – współczynnik epidemiologiczny chorobowości F10 wyniósł 753,40 przypadków / 100 000 ludności.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia we wskazaniach związanych z leczeniem farmakologicznym zaburzeń psychicznych i zachowania spowodowanych używaniem alkoholu, w tym zespołu uzależnienia, nie ma żadnych refundowanych opcji terapeutycznych.

W Polsce dostępne są produkty lecznicze zawierające akamprozat, naltrekson (postać doustna) i nalmefen, tj. substancje wymieniane w wytycznych jako leczenie pierwszej linii.

Rekomendacje kliniczne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono łącznie 6 dokumentów stanowiących rekomendacje krajowych, międzynarodowych i zagranicznych towarzystw naukowych. Wszystkie odnalezione wytyczne zalecają stosowanie naltreksonu w ocenianym wskazaniu, jednak wydaje się, że większość wytycznych odnosi się wyłącznie do formy doustnej. Amerykańskie wytyczne APA 2018 wskazują, że naltrekson o przedłużonym uwalnianiu może poprawić współpracę pacjentów. Wytyczne BAP 2012 odnotowują istnienie naltreksonu o przedłużonym uwalnianiu, jednak bez sformułowania osobnych zaleceń terapeutycznych.

Rekomendacje refundacyjne

Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania leku Vivitrol we wnioskowanym wskazaniu.

Analiza skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

Do analizy włączono jeden przegląd systematyczny z metaanalizą Murphy 2022, który objął 7 randomizowanych badań klinicznych porównujących skuteczność naltreksonu w zawieszynie o przedłużonym uwalnianiu z placebo (n=1500 pacjentów). Wśród kryteriów włączenia autorzy wymieniają m.in.: okres publikacji obejmujący 01.1966r.-09.2019r., podwójnie zaślepione, randomizowane badania kliniczne, kontrolowane placebo, dotyczące skuteczności wpływu naltreksonu we wstrzyknięciach o przedłużonym uwalnianiu na spożycie alkoholu. Włączano zarówno prace pełnotekstowe, jak i abstrakty konferencyjne. Odrzucano m.in. badania, w których nie mierzono częstości spożywania alkoholu oraz badania, które zawierały wyniki dla punktów końcowych w formie nieporównywalnej na ich połączenie w meta-analizie, a autorzy badań odmówili przekazania danych w innej formie. Główne ograniczenia badania Murphy 2022 to: brak dowodów z okresu obserwacji dłuższego niż 6 miesięcy, włączenie badań, w których pacjenci otrzymywali inną niż zarejestrowana dawka interwencji (2 badania spośród 7), włączenie badań przeprowadzonych na subpopulacjach.

U pacjentów leczonych naltreksonem w zawieszynie o przedłużonym uwalnianiu, w porównaniu z placebo, była IS niższa liczba dni, w których uczestnicy spożywali alkohol (ang. drinking days, DD): WMD DD=-2,0; 95% CI:-3,4;-0,6; p=0,03 (metaanaliza wyników 5 badań) oraz IS niższa liczba dni, w których uczestnicy spożywali dużo alkoholu (4 lub więcej standardowych drinków w przypadku kobiet oraz 5 lub więcej standardowych drinków w przypadku mężczyzn dziennie): WMD HDD = -1,2; 95% CI: -0,2; -2,1; p = 0,02 (metaanaliza 7 badań – główna analiza w badaniu). W badaniu Murphy 2022 mierzono również różnicę ryzyka nawrotu spożywania alkoholu (abstynencja na czas trwania badania) oraz różnicę ryzyka nawrotu spożywania dużych ilości alkoholu u pacjentów leczonych naltreksonem o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu do pacjentów leczonych placebo, metaanalizując wyniki odpowiednio 3 lub 4 badań. Otrzymane wyniki nie uzyskały istotności statystycznej. Autorzy publikacji Murphy 2022 wysnuli wniosek, iż naltrekson w zawieszynie o przedłużonym uwalnianiu obniża liczbę dni, w których pacjenci spożywają alkohol i liczbę dni, w których uczestnicy spożywają duże ilości alkoholu w porównaniu z placebo, a redukcja ta jest większa, gdy leczenie trwa dłużej.

W ramach dodatkowych informacji w niniejszym raporcie przedstawiono wyniki badania Malone 2019a, które nie zostało włączone do przeglądu systematycznego z uwagi na brak pełnotekstowej publikacji (publikacja Malone 2019 opisuje szczegółowo wyłącznie projekt badania). Było to randomizowane badanie kliniczne, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo naltreksonu w postaci o przedłużonym uwalnianiu oraz naltreksonu w formie tabletek doustnych, w którym randomizacji poddano 237 pacjentów. Czas obserwacji wyniósł 24 tygodnie. Pierwszorzędnym punktem końcowym było uzyskanie Good Clinical Outcome (GCO) definiowanego jako abstynencja lub umiarkowane spożywanie alkoholu (≤ 2 drinki/ dziennie w przypadku mężczyzn; ≤ 1 drink/ dziennie w przypadku kobiet oraz ≤ 2 zdarzenia intensywnego picia alkoholu/ miesiąc w ciągu 20 spośród 24 tygodni badania. Pacjenci raportowali uzyskanie GCO poprzez odpowiedź „tak/nie” na pytanie w kwestionariuszu. Wyniki otrzymane w badanych grupach nie różniły się w sposób znaczący. Uzyskanie GCO w tygodniach 5- 4 zaraportowało 29% w grupie XR-NTX oraz 23% w grupie O-NTX. Średnia liczba miesięcy z GCO wyniosła 2,9 mies. w grupie XR-NTX oraz 2,5 mies. w grupie O-NTX. Odsetek dni, w których zachowano abstynencję wyniósł 70% w grupie XR-NTX vs 71% w grupie O-NTX, a odsetek dni, w których spożywano dużą ilość alkoholu (HDD): 20% w grupie XR-NTX vs 16% w grupie O-NTX. Zmniejszenie punktacji w skali OCDS (Obsessive Compulsive Drinking Scale) z 17,6 do 7,6 było porównywalne w obu ramionach. Autorzy badania Malone 2019a uznali, że rozpoczęcie terapii oraz jej utrzymanie w obu ramionach było na dobrym poziomie, a pacjenci w całym badaniu raportowali poprawę długoterminowych wyników w zakresie spożywania alkoholu. Zebrane dowody są jednak zdaniem autorów niewystarczające, aby oceniać różnice w zakresie pierwszorzędnym oraz drugorzędowym punktów końcowych raportowanych przez pacjentów przyjmujących XR-NTX i O-NTX.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Nie odnaleziono danych pozwalających na określenie liczebności populacji pacjentów, którzy mogliby stosować lek Vivitrol sprowadzany w ramach importu docelowego. Do dnia przekazania materiałów do Agencji nie wpłynęły również żadne opinie ekspertów klinicznych.

W przekazanym zleceniu Minister Zdrowia informuje, iż dotychczas **nie wydano** zgód na refundację wnioskowanego produktu leczniczego. Zgodnie z informacjami umieszczonymi na stronie drugs.com cena jednej ampułki leku Vivitrol to 1 589,22 USD⁷, co odpowiada 7 513,20 zł po średnim kursie NBP z dnia 2.09.2022 r.

⁷ <https://www.drugs.com/price-guide/vivitrol>, dostęp 2.09.2022 r.

Odnalezione wytyczne kliniczne wskazywały najczęściej 6-miesięczny okres terapii. Koszt takiej terapii dla jednego pacjenta wyniósłby 45 079,18 zł.

11. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Murphy 2022	Murphy C.E., Wang R. C., Montoya J.C. et al., Effect of Extended-Release Naltrexone on Alcohol Consumption: A Systematic Review and Meta-analysis, <i>Addiction</i> . 2022 Feb;117(2):271-281.
Malone 2019	Malone M., McDonald R.D., Vittitow A. et al., Extended-release vs. oral naltrexone for alcohol dependence treatment in primary care (XON), <i>Contemporary Clinical Trials</i> 81 (2019) 102–109.
Malone 2019a	Malone M., Vittitow A., McDonald R.D. et al., Extended-release vs. oral naltrexone for alcohol dependence treatment in primary care., Volume43, IssueS1 Special Issue: 42nd Annual Scientific Meeting of the Research Society on Alcoholism, June 22–26, 2019 — Minneapolis, Minnesota
Busch 2017	Busch A.C., Shivaram M., Glass J. et al. Pre-discharge injectable vs. oral naltrexone to improve post-discharge treatment engagement among hospitalized veterans with alcohol use disorder: A randomized pilot proof-of-concept study. <i>Alcohol Clin Exp Res</i> . 2017 Jul; 41(7): 1352–1360.
NCT01218958	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01218958?view=results , data odczytu: 01.09.2022 r.

Rekomendacje kliniczne

University of Sydney 2021	Haber P., B. Riordan BC et al., Guidelines for the Treatment of Alcohol Problems (4th edition), Specialty of Addiction Medicine, Faculty of Medicine and Health, The University of Sydney, 2021
APA 2018	Practice Guideline for the Pharmacological Treatment of Patients With Alcohol Use Disorder, The American Psychiatric Association, 2018
PTBU/PTS 2013	Bieńkowski P., B. Habrat et al., 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), <i>Farmakoterapia w Psychiatrii w Neurologii</i> , 2013, 3-4, 133-139
BAP 2012	Lingford-Hughes A., S. Welch et al., BAP updated guidelines: evidence-based guidelines for the pharmacological management of substance abuse, harmful use, addiction and comorbidity: recommendations from BAP, <i>Journal of Psychopharmacology</i> , 0(0) 1-54, 2012
NICE 2011	Alcohol-use disorders: diagnosis, assessment and management of harmful drinking (high-risk drinking) and alcohol dependence, National Institute for Health and Care Excellence, Clinical guideline, 2011

Pozostałe źródła

FDA Vivitrol	Full Prescribing Information, Vivitrol, Food and Drug Administration
---------------------	--

12. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 29.08.2022 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	XR-NTX	188
2	Vivitrol	10 968
3	extended-release injectable naltrexone	269
4	#1 OR #2 OR #3	10 968
5	alcohol dependence	105 407
6	alcoholism	1 111 380
7	alcohol abuse	125 574
8	#5 OR #6 OR #7	1 111 380
9	#4 AND #8	2 776
10	Search: (((XR-NTX) OR (Vivitrol)) OR (Extended-release injectable naltrexone)) AND (((alcohol dependence) OR (Alcoholism)) OR (alcohol abuse)) Filters: Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review	648

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania: 30.08.2022 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	XR-NTX	206
#2	Vivitrol	71
#3	extended-release injectable naltrexone	95
#4	#1 or #2 or #3	266
#5	alcohol dependence	5 803
#6	alcoholism	8 669
#7	alcohol abuse	5 997
#8	#5 or #6 or #7	15 188
#9	#4 and #8	111