



**Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 88/2022 z dnia 12 września 2022 roku
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację
leku Vivitrol (naltrekson o przedłużonym uwalnianiu) we wskazaniu:
zaburzenia psychiczne i zaburzenia zachowania spowodowane
używaniem alkoholu (F10), w tym zespół uzależnienia**

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne wydawanie zgód na refundację leku Vivitrol (naltrekson o przedłużonym uwalnianiu), zawieszina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 380 mg, we wskazaniu: zaburzenia psychiczne i zaburzenia zachowania spowodowane używaniem alkoholu (F10), w tym zespół uzależnienia.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Produkt leczniczy Vivitrol nie jest dopuszczony do obrotu w Polsce ani w Europie. Uzyskał rejestrację FDA na terenie Stanów Zjednoczonych (w 1984 r.). Dotychczas nie wydano zgód na refundację wnioskowanego produktu leczniczego.

W świetle wskazania rejestracyjnego, leczenie preparatem Vivitrol powinno być częścią kompleksowego programu, który obejmuje wsparcie psychospołeczne. W leczeniu uzależnienia od alkoholu Vivitrol jest wskazany u pacjentów, którzy są w stanie powstrzymać się od alkoholu w warunkach ambulatoryjnych, przed rozpoczęciem leczenia. Pacjenci nie powinni aktywnie pić w momencie pierwszego podania preparatu Vivitrol. Zalecana dawka preparatu Vivitrol to 380 mg, podawane domięśniowo co 4 tygodnie lub raz w miesiącu.

Analiza danych wykazała, że rozpoznanie F10 wraz z podkodami, w trakcie realizacji co najmniej jednego świadczenia sfinansowanego ze środków publicznych, zostało sprawozdane w 2019 r. u blisko 315 tys. pacjentów. W 2021 r. współczynnik epidemiologiczny chorobowości F10 wyniósł 753,40 przypadków / 100 000 ludności.

We wskazaniach związanych z leczeniem farmakologicznym zaburzeń psychicznych i zachowania spowodowanych używaniem alkoholu, w tym zespołu uzależnienia, nie ma w Polsce refundowanych opcji terapeutycznych. Dostępne są natomiast produkty lecznicze zawierające akamprozat, naltrekson (postać

doustną) i nalmefen, czyli substancje wymieniane w wytycznych jako leczenie pierwszej linii.

Dowody naukowe

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). Główne ograniczenia badania 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: 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 wysnuli wniosek, że 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 przedstawiono wyniki badania Malone 2019a, które nie zostało włączone do przeglądu systematycznego z uwagi na brak pełnotekstowej publikacji. Było to randomizowane badanie kliniczne, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo naltreksonu w postaci o przedłużonym uwalnianiu oraz w formie tabletek doustnych, w którym randomizacji poddano 237 pacjentów. Czas obserwacji wyniósł 24 tygodnie. Pierwszorzędownym punktem końcowym było uzyskanie Good Clinical Outcome (GCO) definiowanego jako abstynencja lub umiarkowane spożywanie alkoholu 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 0-NTX. Średnia liczba miesięcy z GCO wyniosła 2,9 mies. w grupie XR-NTX oraz 2,5 mies. w grupie 0-NTX. Odsetek dni, w których zachowano abstynencję wyniósł 70% w grupie XR-NTX vs 71% w grupie 0-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 pierwszorzędowych oraz drugorzędowych punktów końcowych raportowanych przez pacjentów przyjmujących XR-NTX i O-NTX.

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.

Problem ekonomiczny

Zgodnie z informacjami umieszczonymi na stronie drugs.com cena jednej ampułki leku Vivitrol to 1 589,22 USD, co odpowiada 7 513,20 zł po średnim kursie NBP z 2 września 2022 r. Koszt terapii trwającej 6 miesięcy wyniósłby zatem 45 079,18 zł.

Główne argumenty decyzji

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 żadne opinie ekspertów klinicznych. Nie odnaleziono również rekomendacji dotyczących finansowania leku Vivitrol we wnioskowanym wskazaniu.

Koszt terapii naltreksonem w postaci zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu jest znaczący, a przy tym znacznie wyższy niż koszt leczenia dostępnymi w Polsce lekami w postaci doustnej. Brak jest zaś podstaw do przyjęcia wyższej skuteczności wnioskowanego leku.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust. 2 w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.) oraz w zw. z art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności wydawania zgód na refundację nr: OT.4211.13.2022 „Vivitrol

(naltrekson o przedłużonym uwalnianiu) w leczeniu zaburzeń psychicznych i zachowania spowodowanych używaniem alkoholu, w tym zespół uzależnienia (ICD-10 F10)”. Data ukończenia: 5 września 2022 r.