



**Stanowisko Rady Konsultacyjnej  
nr 67/2011 z dnia 25 lipca 2011 r.  
w sprawie zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej  
„Adepend (chlorowoderek naltreksonu) Lek jest stosowany  
w ramach ogólnego programu leczenia alkoholizmu w celu  
zmniejszenia ryzyka nawrotu choroby, jako lek wspomagający  
abstynencję oraz zmniejszający potrzebę napicia się alkoholu”  
jako świadczenia gwarantowanego**

*Rada Konsultacyjna uważa za niezasadne zakwalifikowanie leku Adepend (chlorowoderek naltreksonu) we wskazaniu: lek jest stosowany w ramach ogólnego programu leczenia alkoholizmu w celu zmniejszenia ryzyka nawrotu choroby, jako lek wspomagający abstynencję oraz zmniejszający potrzebę napicia się alkoholu, jako świadczenia gwarantowanego.*

**Uzasadnienie**

W opinii Rady Konsultacyjnej świadczenie opieki zdrowotnej „Adepend (naltrexoni hydrochloridum)” nie powinno zostać zakwalifikowane jako świadczenie gwarantowane w ramach ogólnego programu leczenia alkoholizmu. Przedstawione przez podmiot odpowiedzialny analizy kliniczne nie wykazują przewagi proponowanej interwencji nad placebo w dłuższym okresie obserwacji (6 i 12 miesięcy). Stosowanie naltreksonu wiąże się również z występowaniem istotnych działań niepożądanych. Zdaniem Rady Konsultacyjnej w przypadku tak złożonej i bardzo trudnej do leczenia choroby jaką jest alkoholizm najważniejsza jest profesjonalnie prowadzona psychoterapia (grupowa oraz indywidualna), natomiast ewentualne wprowadzenie wspomagającej terapii farmakologicznej powinno odbywać się tylko w kontrolowanych przez prowadzącego leczenie warunkach.

**Tryb przygotowania stanowiska**

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie raportu „ADEPEND (naltrexoni hydrochloridum) Lek jest stosowany w ramach ogólnego programu leczenia alkoholizmu w celu zmniejszenia ryzyka nawrotu choroby, jako lek wspomagający abstynencję oraz zmniejszający potrzebę napicia się alkoholu ” nr AOTM-OT-433-6.<sup>1</sup>

**Problem zdrowotny**

Alkoholizm jest chorobą objawiającą się brakiem kontroli nad ilością spożywanego alkoholu. Uzależnienie od alkoholu jest chorobą przewlekłą, postępującą i potencjalnie śmiertelną. Nie jest możliwe całkowite jej wyleczenie, a jedynie zahamowanie narastania jej objawów i szkód zdrowotnych z nią związanych. W świetle nowoczesnej wiedzy uzależnienie od alkoholu jest chorobą



wieloczynnikową, bio-psycho-społeczną, uszkadzającą funkcjonowanie człowieka w sferze somatycznej, psychologicznej, społecznej i duchowej. Model leczenia tego schorzenia musi być dostosowany do takiego sposobu postrzegania tej choroby.<sup>1,2</sup>

Spośród licznych problemów społecznych, jakie występują w naszym kraju, problemy związane z alkoholem mają szczególne znaczenie. Wynika to przede wszystkim z rozmiarów szkód alkoholowych oraz kosztów społecznych i ekonomicznych, jakie z tego tytułu ponosi budżet państwa – szacowanych na 1,3% Produktu Krajowego Brutto (w roku 2009 – 17,45 mld złotych). Konsumpcja alkoholu ma istotny wpływ na zdrowie fizyczne i psychiczne zarówno jednostek, jak i rodzin, a jej konsekwencje dotyczą nie tylko osób pijących szkodliwie, ale wpływają na całą populację. Nadużywanie alkoholu powoduje wiele szkód społecznych, tj. zakłócenie bezpieczeństwa publicznego, przestępczość, wypadki samochodowe, przemoc w rodzinie, ubóstwo i bezrobocie. Dlatego działania w zakresie zapobiegania problemom alkoholowym i rozwiązywania ich powinny być przedmiotem szczególnej troski ze strony organów administracji rządowej i samorządowej.

Zgodnie z Raportem Światowej Organizacji Zdrowia pt. „Zagrożenia dla zdrowia światowego. Śmiertelność i obciążenie chorobami powodowane wybranymi najpoważniejszymi zagrożeniami” (wydanie z 2009 r.) alkohol znajduje się na trzecim miejscu wśród czynników ryzyka dla zdrowia populacji, a ponad 60 rodzajów chorób i urazów ma związek z alkoholem. Dane Światowej Organizacji Zdrowia wskazują, że konsumpcja alkoholu w Regionie Europejskim jest najwyższa w porównaniu z innymi regionami świata. Wynosi 11 litrów czystego alkoholu w przeliczeniu na jednego dorosłego mieszkańca. Na całym świecie alkohol jest przyczyną 3,8% zgonów w ciągu roku (2,3 mln) oraz 4,5% DALY (*Disability Adjusted Life–Years*) – 69 mln.<sup>1</sup>

### **Obecna standardowa terapia**

Z choroby alkoholowej nie można się wyleczyć. Możliwe jest natomiast jej zahamowanie i rehabilitacja. Niezbędne jest do tego zachowanie pełnej abstynencji. Współczesne założenia dotyczące leczenia uzależnienia od alkoholu opierają się na fakcie, że etiopatogeneza uzależnienia jest złożona, zależna od czynników biologicznych, psychologicznych oraz społecznych. W związku z tym terapia powinna być kompleksowa i oddziaływać na wszystkie składowe. Najlepsze efekty przynosi leczenie wielokierunkowe obejmujące psychoterapię (grupową lub indywidualną) oraz farmakoterapię (akamprozat, chlorowodorek naltreksonu).<sup>1</sup>

Polskie oraz międzynarodowe wytyczne leczenia choroby alkoholowej zalecają stosowanie farmakoterapii w połączeniu z psychoterapią. Zastosowanie leków pozwala u niektórych pacjentów na ograniczenie ilości spożywanego alkoholu, zmniejszenie ryzyka powrotu do picia oraz obniżenie głodu alkoholowego. Niestety wymienione wyżej działania występują tylko w ograniczonej grupie chorych. Prowadzone są badania nad czynnikami genetycznymi i behawioralnymi, które pozwoliłyby określić populację pacjentów, dla których leczenie to byłoby najbardziej skuteczne.<sup>1,3,4</sup>

### **Opis świadczenia**

Chlorowodorek naltreksonu (Adepend®), kod ATC: N07BB04, jest stosowanym doustnie, długo działającym, swoistym antagonistą opioidów. Ma on postać powlekanych tabletek 50 mg. Chlorowodorek naltreksonu wiąże się kompetencyjnie z receptorami zlokalizowanymi w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym, blokując dostęp podawanych egzogennie opioidów. Mechanizm działania leku nie jest dokładnie wyjaśniony – podejrzewa się interakcję z endogennym układem opioidowym.

Głównym skutkiem leczenia produktem naltreksonem wydaje się być zmniejszenie ryzyka pełnego nawrotu do nałogu po spożyciu niewielkiej ilości alkoholu. Daje to pacjentowi możliwość uniknięcia pełnego nawrotu z całkowitą utratą kontroli, dzięki zmniejszonej stymulacji. Chlorowodorek naltreksonu zmniejsza potrzebę napicia się alkoholu („pragnienie”) w czasie abstynencji oraz po spożyciu alkoholu. Osłabienie potrzeby napicia się alkoholu zmniejsza ryzyko pełnego nawrotu u abstynentów i nieabstynentów.<sup>1</sup>

## **Efektywność kliniczna**

Podmiot odpowiedzialny przedstawił raport zawierający wyniki przeglądu systematycznego badań klinicznych, porównujący efektywność kliniczną naltreksonu z akamprozatem i placebo u pacjentów uzależnionych od alkoholu poddanych psychoterapii. W wyniku samodzielnie przeprowadzonych poszukiwań nie odnaleziono innych dowodów pierwotnych, które powinny zostać uwzględnione w analizie.<sup>1</sup>

Włączone do analizy badania kliniczne dotyczące porównania naltreksonu z akamprozatem obejmowały okres obserwacji 12 tygodni oraz 12 miesięcy. W krótszym okresie obserwacji nie wykazano istotnych statystycznie różnic w pierwszorzędowych punktach końcowych. W przypadku badania trwającego 12 miesięcy wykazano istotną statystycznie przewagę naltreksonu nad akamprozatem w następujących punktach końcowych: utrzymanie abstynencji (OR = 3,00; 95%CI [1,47; 6,17]; NNT = 4; 95%CI [3; 10]), zmniejszenie szansy na powrót choroby (OR = 0,30; 95%CI [0,13; 0,66]; NNT = 5; 95%CI [3; 11]), mniejsza konieczność zastosowania leczenia wspomagającego disulfiramem (OR = 0,26; 95%CI [0,12; 0,54]; NNT = 4; 95%CI [4; 7]). Wykazano również przewagę ocenianej interwencji w przypadku następujących drugorzędowych punktów końcowych: łączny czas trwania abstynencji - różnica średnich = 63; 95%CI (27,72; 101,28), czas do wystąpienia pierwszego nawrotu - różnica średnich = 21; 95%CI (10,03; 31,97) oraz czas stosowania się do zaleceń lekarskich - różnica średnich = 9,00; 95%CI (7,12; 10,88).<sup>1</sup>

Do porównania efektywności naltreksonu z placebo w krótkim okresie obserwacji (12-16 tygodni) włączono 17 badań klinicznych z randomizacją. Wykazano znamienne statystycznie przewagę ocenianej interwencji w następujących punktach końcowych: większa szansa abstynencji całkowitej (OR = 1,46; 95%CI [1,10; 1,93]; NNT 13; 95%CI [8; 50]), mniejsza szansa nawrotu choroby (OR = 0,48 95%CI [0,36; 0,64]; NNT 7 [5; 11]), dłuższy czas do pierwszego nawrotu - różnica średnich = 9,66; 95%CI (4,77; 14,56), dłuższy średni czas trwania abstynencji - różnica średnich = 8,72; 95%CI (7,38; 10,06) oraz mniejsza średnia ilość spożywanego alkoholu na dzień - różnica średnich = -0,28; 95%CI (-0,50; -0,07).<sup>1</sup>

Do porównania efektywności naltreksonu z placebo w okresie 6 miesięcy włączono jedno badanie kliniczne z randomizacją. Wykazano istotnie statystycznie różnice na korzyść ocenianej interwencji w następujących punktach końcowych: dłuższy czas do wystąpienia pierwszego nawrotu (różnica średnich = 18,5 [16,53; 20,47]), mniejszy odsetek dni spożywania alkoholu (różnica średnich = -10,5 [-18,10; -2,90]) oraz mniejszy głód alkoholowy (różnica średnich = -0,52 [-0,88; -0,15]).<sup>1</sup>

Porównanie efektywności klinicznej naltreksonu z placebo w okresie 9 miesięcy oraz 12 miesięcy nie wykazały przewagi statystycznej ocenianej interwencji. Autorzy analizy przytoczyli również wyniki odnalezionych opracowań wtórnych porównujących skuteczność kliniczną naltreksonu z akamprozatem i placebo. Zawarte w nich wnioski pokrywają się przedstawionymi wcześniej wynikami badań pierwotnych.<sup>1</sup>

## **Bezpieczeństwo stosowania**

Do analizy bezpieczeństwa włączono randomizowane badania kliniczne uwzględnione wcześniej w analizie efektywności klinicznej, a także dodatkowe badania i doniesienia w ramach dodatkowej analizy bezpieczeństwa. Wykazano istotne statystycznie różnice w częstości występowania działań niepożądanych dla: naltrekson vs akamprozat oraz naltrekson vs placebo. W pierwszym przypadku wykazano przewagę naltreksonu pod względem występowania biegunki (okres 12 tygodni) oraz rezygnacji z badania po nawrocie choroby (okres 12 miesięcy). Stosowanie akamprozatu wiązało się z rzadszym występowaniem nudności, bólu brzucha, senności oraz zatkanego nosa (okres 12 miesięcy).

W porównaniu do placebo, stosowanie naltreksonu wiązało się z rzadszą depresją oraz rezygnacją z badania ogółem (okres obserwacji 12-16 tygodni). Na niekorzyść ocenianej interwencji przemawiało częstsze występowanie: rezygnacji z powodu działań niepożądanych, nudności, koszmarów/halucynacji, bólów brzucha, senności, zatkanego nosa, anoreksji, bólu (okres obserwacji 12-16 tygodni), spadku libido i bólu (okres obserwacji 6 miesięcy) oraz nudności (okres obserwacji 9 miesięcy).<sup>1</sup>

## Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika

Opłacalność interwencji oceniono na podstawie analizy ekonomicznej przedłożonej przez wnioskodawcę i jej krytycznej weryfikacji. Jej celem było określenie opłacalności stosowania naltreksonu w połączeniu z psychoterapią u pacjentów chorych na alkoholizm w porównaniu z placebo oraz akamprozatem stosowanymi w skojarzeniu z psychoterapią. Analizę przeprowadzono z perspektywy społecznej, płatnika publicznego oraz wspólnej płatników (NFZ, MZ, pacjenci). Przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Zastosowano analizę typu koszt-efektywność (model Markowa z pamięcią, 3 miesięczny cykl). W analizie uwzględniono koszty leczenia choroby alkoholowej (farmakoterapia, psychoterapia, wizyty lekarskie), leczenia powikłań (wątrobowe, układu oddechowego, kardiologiczne oraz inne) i pośrednie koszty alkoholizmu (koszty utraconej produktywności itp.).<sup>1</sup>

W modelu przeprowadzono ekstrapolację krótkoterminowych danych o skuteczności klinicznej do oszacowania ostatecznych punktów końcowych w dożywotnim horyzoncie czasowym. Jednak analiza skuteczności klinicznej wykazała brak różnic (w stosunku do placebo) w skuteczności w dłuższej perspektywie (6 i 12 miesięcy). W analizie ekonomicznej założono, że od drugiego roku (5 cykl modelu) nie zwiększy się odsetek nawrotów do choroby alkoholowej. Analiza wrażliwości została przedstawiona tylko dla perspektywy społecznej. W związku z powyższymi ograniczeniami i licznymi założeniami, które przyjęto w celu wykazania wpływu naltreksonu na „twarde” punkty końcowe, przedłożona analiza efektywności ekonomicznej jest mało wiarygodna.<sup>1</sup>

Analiza wpływu na budżet miała na celu oszacowanie skutków finansowych dla NFZ oraz pacjentów refundacji naltreksonu. Przyjęto 2-letni horyzont czasowy. Założono dwa scenariusza: naltrekson jest refundowany i nie jest refundowany. Wielkość populacji docelowej oszacowano na 17003 osoby w roku 2012 i 17013 osoby w roku 2013. Z perspektywy NFZ w scenariuszu istniejącym (brak refundacji naltreksonu) wydatki wynoszą 0 PLN (w roku 2012 i 2013). W scenariuszu nowym (refundacja naltreksonu) wydatki będą wynosić odpowiednio ok. 12,3 mln PLN, zarówno w roku 2012, jak i 2013.<sup>1</sup>

## Dodatkowe uwagi Rady Konsultacyjnej

Rada Konsultacyjna uważa za celowe rozważenie stworzenia programu farmakologicznego wspomaganie psychoterapii uzależnienia od alkoholu z zastosowaniem terapii o udowodnionej skuteczności.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Konsultacyjna podjęła decyzję jak na wstępie.

## Piśmiennictwo

1. Ocena raportu „ADEPEND (naltrexoni hydrochloridum) Lek jest stosowany w ramach ogólnego programu leczenia alkoholizmu w celu zmniejszenia ryzyka nawrotu choroby, jako lek wspomagający abstynencję oraz zmniejszający potrzebę napicia się alkoholu ” nr AOTM-OT-433-6. Warszawa, lipiec 2011
2. PARPA - Państwowa Agencja Rozwiązywania Problemów Alkoholowych – definicja uzależnienia. [http://www.parpa.pl/index.php?option=com\\_content&task=view&id=30&Itemid=46](http://www.parpa.pl/index.php?option=com_content&task=view&id=30&Itemid=46)
3. Leki stosowane w leczeniu uzależnienia od alkoholu, Habrat B. 2000
4. „CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR MANAGEMENT OF SUBSTANCE USE DISORDERS”, Department of Veterans Affairs, The Management of Substance Use Disorders Working Group 2009, USA