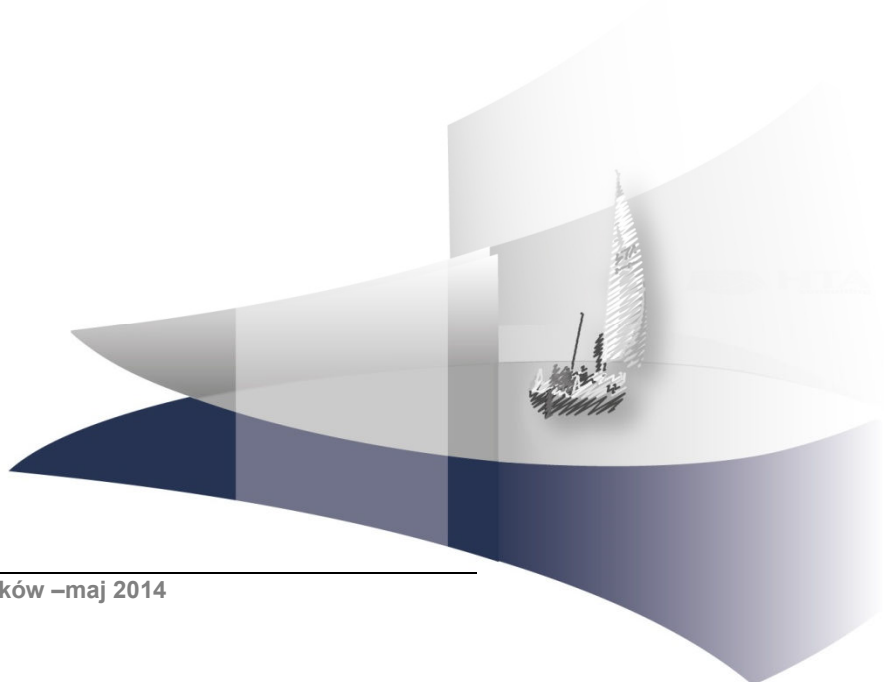


ANALIZA EKONOMICZNA

NALMEFEN (SELINCRO®) STOSOWANY W CELU REDUKCJI SPOŻYCIA ALKOHOLU U DOROSŁYCH UZALEŻNIONYCH PACJENTÓW

Wersja 1.0



Analiza stanowi adaptację dostarczonego przez podmiot odpowiedzialny modelu symulacyjnego, opracowanego przez RTI Health Solutions na zlecenie firmy Lundbeck [1]. Dostosowanie analizy polegało na wprowadzeniu do oryginalnego modelu polskich danych kosztowych, danych dotyczących występowania powikłań i śmiertelności oraz dostosowania analizy pod kątem wymagań Ministerstwa Zdrowia w tym zakresie.

HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 19 grudnia 2013

Ostatnia aktualizacja: 23 maja 2014

[Redacted text block]

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

[Redacted text block]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Lundbeck Poland Sp. z o.o.

ul. Krzywickiego 34
02-078 Warszawa

[Redacted text block]

SPIS TREŚCI

STRESZCZENIE	8
1. WPROWADZENIE.....	12
1.1. Cel	12
1.2. Problem zdrowotny	13
1.3. Interwencja oceniana	15
1.4. Komparatory.....	16
1.5. Uzasadnienie metodyki analizy.....	18
2. METODYKA	20
2.1. Technika analityczna.....	20
2.2. Struktura modelu	21
2.3. Populacja docelowa	24
2.4. Porównywane interwencje	24
2.5. Perspektywa analizy	24
2.6. Horyzont czasowy analizy.....	24
2.7. Efekty zdrowotne.....	25
2.8. Koszty.....	26
2.9. Dyskontowanie	26
2.10. Korekta połowy cyklu	27
2.11. Próg opłacalności.....	27
2.12. Analiza wrażliwości	27
3. DANE ŹRÓDŁOWE	29
3.1. Charakterystyka populacji.....	29
3.2. Efektywność interwencji	29
3.2.1. Prawdopodobieństwa przejść (spożycie alkoholu).....	29
3.2.2. Występowanie powikłań.....	31
3.3. Śmiertelność	43
3.3.1. Ryzyko zgonu u osób z powikłaniami.....	43
3.3.2. Ryzyko zgonu z przyczyn ogólnych	44
3.4. Dawkowanie	46
3.5. Koszty.....	46

3.5.1.	Koszty leków	46
3.5.2.	Koszty wizyt w poradni specjalistycznej	47
3.5.3.	Koszty powikłań	48
3.5.4.	Koszty pośrednie.....	51
3.6.	Użyteczności stanów zdrowia	54
3.6.1.	Użyteczności uwzględnione w oryginalnym modelu.....	54
3.6.2.	Publikacje odnalezione w wyniku przeglądu systematycznego.....	57
3.6.3.	Podsumowanie.....	61
4.	CHARAKTERYSTYKA MODELU.....	62
4.1.	Faza krótka.....	62
4.2.	Faza długa.....	62
4.3.	Powikłania	63
4.4.	Przerywanie terapii.....	64
5.	WYNIKI	65
5.1.	Analiza kosztów-konsekwencji.....	65
5.2.	Wyniki oceny klinicznej	65
5.3.	Wyniki oceny ekonomicznej	68
5.3.1.	Perspektywa płatnika publicznego	68
5.3.2.	Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów	69
5.3.3.	Perspektywa społeczna	69
5.3.4.	Probabilistyczna analiza wrażliwości.....	70
6.	ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....	75
6.1.	Scenariusze analizy wrażliwości.....	75
6.2.	Wyniki.....	76
6.2.1.	Perspektywa płatnika publicznego	76
6.2.2.	Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów	76
6.2.3.	Perspektywa społeczna	77
6.2.4.	Analiza dla rocznego horyzontu czasowego	77
6.2.5.	Wpływ uwzględnienia powikłań na wyniki	78
6.3.	Podsumowanie.....	79
7.	WALIDACJA.....	81
7.1.	Walidacja wewnętrzna	81
7.2.	Walidacja konwergencji.....	81
7.3.	Walidacja zewnętrzna	81
8.	PODSUMOWANIE I WNIOSKI	82

9. OGRANICZENIA	86
10. DYSKUSJA	88
11. BIBLIOGRAFIA	91
12. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW	95
13. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI	98
14. ANEKS	101
14.1. Strategie wyszukiwania.....	101
14.1.1. Analizy ekonomiczne	101
14.1.2. Użyteczności.....	103
14.2. Prawdopodobieństwa przejść w fazie krótkiej.....	104
14.3. Funkcje ryzyka względnego dla poważnych powikłań związanych ze spożyciem alkoholu	116
14.3.1. Infekcje dolnych dróg oddechowych	116
14.3.2. Udar krwotoczny – występowanie	117
14.3.3. Udar krwotoczny – śmiertelność	118
14.3.4. Marskość wątroby – występowanie.....	119
14.3.5. Marskość wątroby – śmiertelność	120
14.3.6. Zapalenie trzustki	122
14.4. Funkcje ryzyka względnego dla krótkotrwałych powikłań związanych ze spożyciem alkoholu	123
14.4.1. Choroba niedokrwienna serca	123
14.4.2. Udar niedokrwienny	123
14.4.3. Wypadki transportowe.....	124
14.4.4. Inne wypadki	125
14.5. Ryzyka względne i prawdopodobieństwa wystąpienia powikłań	127
14.5.1. Ryzyka względne wystąpienia powikłań.....	127
14.5.2. Prawdopodobieństwa wystąpienia powikłań	130
14.6. Użyteczność stanu „inne wypadki”	134
14.7. Odnalezione analizy ekonomiczne	134

INDEKS SKRÓTÓW

AE	Działania niepożądane (<i>Adverse events</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
CADTH	Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CEAC	Krzywa akceptowalności (<i>Cost-effectiveness acceptability curve</i>)
CEAR	Rejestr analiz ekonomicznych (<i>Cost-effectiveness analysis registry</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CUA	Analiza kosztów-użyteczności (<i>Cost-utility analysis</i>)
DRL	Ryzyko szkód związanych ze spożyciem alkoholu (<i>Drinking Risk Level</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>EuroQol 5D</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HDD	Dni z dużym spożyciem alkoholu (<i>Heavy drinking days</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health technology assessment</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (<i>Incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Incremental cost-utility ratio</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
LY	Lata życia (<i>Life years</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>National Institute for Clinical Excellence</i>)

NIZP-PZH	Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości (<i>Probabilistic sensitivity analysis</i>)
QALY	Lata życia skorygowane jakością (<i>Quality-adjusted life years</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized controlled trial</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative risk</i>)
RSS	Umowa podziału ryzyka (<i>Risk Sharing Scheme</i>)
TAC	Całkowite dobowe spożycie alkoholu (<i>Total alcohol consumption</i>)
VAS	Wizualna skala analogowa (<i>Visual Analogue Scale</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności nalmefenu (Selincro®) w połączeniu ze stałym wsparciem psychospołecznym ukierunkowanym na przestrzeganie zasad leczenia i redukcję spożycia alkoholu w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania stosowanymi w celu redukcji spożycia alkoholu u dorosłych pacjentów uzależnionych od alkoholu, u których występuje wysoki poziom ryzyka picia (DRL, ang. *Drinking risk level*, wg kryteriów WHO: powyżej 60 g/dzień czystego alkoholu u mężczyzn, 40g/dzień czystego alkoholu u kobiet), bez fizycznych objawów z odstawienia, niewymagających natychmiastowej detoksykacji, u których DRL utrzymuje się na wysokim poziomie po dwóch tygodniach od wstępnej oceny.

■ Metodyka

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona na podstawie wyników analizy efektywności klinicznej, w której wykazano istotną statystycznie korzyść wynikającą z zastosowania nalmefenu w odniesieniu do zmniejszenia dobowego spożycia alkoholu, liczby dni z dużym spożyciem alkoholu czy też poprawy ogólnego stanu zdrowia. Takie wyniki oceny klinicznej wskazały na konieczność oceny opłacalności nalmefenu za pomocą analizy kosztów-użyteczności, w której koszty związane z terapią są porównywane z wynikami leczenia w zakresie zmniejszenia spożycia alkoholu i poprawy jakości życia chorych.

Uwzględnienie wpływu zmniejszenia spożycia alkoholu na konsekwencje zdrowotne i społeczne związane z jego nadużywaniem wymagają przeprowadzenia modelowania analizowanej jednostki chorobowej. W analizie ekonomicznej wykorzystano model zbudowany w celu oceny opłacalności nalmefenu, dostarczony przez Zamawiającego, który dostosowano do warunków polskich.

Dostosowany model należy do klasy modeli markowa i symuluje poziom ryzyka szkód związanych ze spożyciem alkoholu (DRL, *drinking risk level*) w zależności od prowadzonej terapii. Model uwzględnia ponadto zdarzenia takich jak choroby układu sercowo-naczyniowego, choroby wątroby czy wypadki, których ryzyko wystąpienia jest tym mniejsze im niższy DRL.

Model został zbudowany na podstawie badań randomizowanych oceniających nalmefen (ESENSE1, ESENSE2, SENSE). Na tej podstawie określono prawdopodobieństwa przejść w modelu, czyli odsetki pacjentów z poszczególnymi poziomami DRL w kolejnych miesiącach/latach symulacji. Dodatkowo wykorzystano dane dotyczące występowania powikłań w zależności od DRL.

Dostosowanie modelu do warunków polskich objęło wprowadzenie polskich danych kosztowych, wprowadzenie podstawowego ryzyka występowania modelowanych powikłań oraz śmiertelności w populacji polskiej. Nie ingerowano w strukturę oryginalnego modelu. Początkowe charakterystyki pacjentów (dane demograficzne, poziom spożycia alkoholu) określono na podstawie badań randomizowanych oceniających nalmefen. Prawdopodobieństwa wystąpienia powikłań określono na podstawie danych dla populacji ogólnej (Badanie chorobowości szpitalnej, dane Głównego Urzędu Statystycznego, raport Urazy i Zatrucia dla województwa

śląskiego) oraz ryzyk względnych związanych z poziomem spożycia alkoholu (opublikowane metaanalizy raportujące zależności ryzyka względnego od poziomu spożycia alkoholu).

Nalmefen jest terapią stosowaną według potrzeb, zapotrzebowanie na lek osób uzależnionych od alkoholu określono na podstawie badań randomizowanych. W ciągu pierwszego półrocza terapii lek był przyjmowany przeciętnie co drugi dzień, a w ciągu pierwszego roku – przeciętnie co trzeci dzień.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ), z poszerzonej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów (współpłacenie za leki) oraz z perspektywy społecznej. Uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne związane z terapią: nalmefen [REDAKTOWANE], interwencja psychospołeczna; koszty leczenia powikłań uwzględnionych w modelu. Wyznaczono ponadto koszty pośrednie w zależności od poziomu spożycia alkoholu (metoda kapitału ludzkiego). Koszty bezpośrednie oszacowano na podstawie obowiązujących zasad wyceny i rozliczania świadczeń medycznych w Polsce, a koszty pośrednie ustalono na podstawie danych Zakładu Ubezpieczeń Społecznych o przeciętnej liczbie zwolnień lekarskich, ryzyku względnym zwiększenia liczby zwolnień dla osób uzależnionych od alkoholu oraz danych Głównego Urzędu Statystycznego dotyczących liczby osób aktywnych zawodowo, bezrobocia i przeciętnego wynagrodzenia za pracę.

Użyteczności stanów zdrowia zależnych od spożycia alkoholu ustalono na podstawie danych z badań randomizowanych oceniających nalmefen, a użyteczności dla uwzględnionych powikłań – m.in. na podstawie raportu Sheffield Alcohol Policy Model. Przeprowadzono systematyczny przegląd pod kątem innych wartości użyteczności raportowanych w literaturze.

Wyniki analizy kosztów-użyteczności wyznaczono w 5-letnim horyzoncie czasowym, a zakres prezentowanych rezultatów obliczeń obejmuje częstość występowania powikłań, oczekiwane przeżycie skorygowane jakością (QALY), koszty leczenia pacjenta (z podziałem na kategorie); inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) oraz ceny progowe dla nalmefenu. Wyniki ekonomiczne dyskontowano stopą 5%, a wyniki kliniczne stopą 3,5%. Próg opłacalności przyjęto na poziomie 111 381 zł, zgodnie z obowiązującymi wymaganiami w tym zakresie.

Oceny niepewności uzyskiwanych wyników dokonano za pomocą probabilistycznej analizy wrażliwości oraz jednokierunkowych analiz wrażliwości. Najważniejsze założenia testowane w analizie wrażliwości to skrócenie horyzontu czasowego do 1 roku (bardzo konserwatywne oszacowania) oraz nie uwzględnienie korzystnego wpływu zmniejszonego spożycia alkoholu na redukcję częstości powikłań (konserwatywne założenie).

■ Wyniki

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Perspektywa płatnika publicznego

[Redacted text block]

Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów

[Redacted text block]

Perspektywa społeczna

[Redacted text block]

Analiza wrażliwości – wyniki w 1-rocznym horyzoncie czasowym

[Redacted text block]

Analiza wrażliwości – nieuwzględnienie powikłań

[Redacted text block]

Wnioski

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1. WPROWADZENIE

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności nalmefenu (Selincro®) w połączeniu ze stałym wsparciem psychospołecznym ukierunkowanym na przestrzeganie zasad leczenia i redukcję spożycia alkoholu w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania stosowanymi w celu redukcji spożycia alkoholu u dorosłych pacjentów uzależnionych od alkoholu, u których występuje wysoki poziom ryzyka picia (DRL, ang. *Drinking risk level*, wg kryteriów WHO: powyżej 60 g/dzień czystego alkoholu u mężczyzn, 40g/dzień czystego alkoholu u kobiet), bez fizycznych objawów z odstawienia, niewymagających natychmiastowej detoksykacji, u których DRL utrzymuje się na wysokim poziomie po dwóch tygodniach od wstępnej oceny. Analizę przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki / punkty końcowe):

Populacja

Dorośli pacjenci uzależnieni od alkoholu z wysokim poziomem ryzyka szkód (*Drinking Risk Level*, DRL) (spożycie alkoholu powyżej 60g/dzień dla mężczyzn i powyżej 40g/dzień dla kobiet), bez somatycznych objawów z odstawienia, niewymagających natychmiastowej detoksykacji, u których DRL utrzymywał się na wysokim poziomie po dwóch tygodniach od wstępnej oceny.

Interwencja

Nalmefen + interwencja psychospołeczna

Komparatory

Interwencja psychospołeczna

Punkty końcowe

- lata życia (LY),
- lata życia skorygowane jakością (QALY),
- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),
- inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR),
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto.

1.2. Problem zdrowotny

Definicja

Uzależnienie od alkoholu definiowane jest najczęściej według klasyfikacji zaburzeń psychicznych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (DSM IV) lub na podstawie Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (ICD-10) Światowej Organizacji Zdrowia (Tabela 1). Uproszczona definicja WHO określa uzależnienie od alkoholu, jako ciągłą lub okresową utratę kontroli nad spożywaniem alkoholu pomimo negatywnych konsekwencji, zaburzeń postrzegania rzeczywistości, w tym zaprzeczenia istnienia problemu alkoholowego. Spożywanie alkoholu staje się dla danej osoby znacznie ważniejsze niż zachowania, które niegdyś miały dla niej większe znaczenie. [2]

Klasyfikacje DSM IV i ICD-10 oprócz terminu „uzależnienie od alkoholu” wyróżniają ponadto oddzielne jednostki diagnostyczne tj. picie szkodliwe lub nadużywanie alkoholu będące łagodniejszą formą choroby (Tabela 1) [3, 4]. Jednakże ze względu na wieloznaczność terminu „nadużywanie” oraz często błędną interpretację tak postawionej diagnozy, w wielu opracowaniach zwraca się uwagę, aby unikać tego określenia, a tam gdzie to możliwe używać terminu „uzależnienie”. W najnowszej klasyfikacji DSM V wspomniane kategorie zostały zamienione na jedną, nazwaną „chorobą związaną z używaniem substancji” z podziałem na stopnie ciężkości zaburzenia [5].

Tabela 1.
Definicje nadużywania, szkodliwego używania oraz uzależnienia od alkoholu wg DSM IV i ICD-10 [3]

Klasyfikacja DSM IV	Klasyfikacja ICD-10
<p>Uzależnienie od alkoholu to stan, w którym w ciągu ostatniego roku wystąpiły przynajmniej trzy z poniższych objawów</p> <ul style="list-style-type: none"> • tolerancja definiowana, jako konieczność zwiększenia dawki alkoholu w celu osiągnięcia stanu upojenia, lub wyraźnie zmniejszony stan upojenia po spożyciu tej samej dawki, • syndrom odstawienia, • częste spożywanie znacznych dawek alkoholu lub spożywanie go przez dłuższy niż wcześniej zamierzony okres czasu, • ciągła chęć spożywania alkoholu lub niemożność ograniczenia jego konsumpcji, • przeznaczenie znacznej ilości czasu na pozyskanie, konsumpcję lub powrót do stanu przed spożyciem alkoholu, • zaniechanie lub ograniczenie aktywności społecznej, zawodowej lub rekreacyjnej z powodu picia alkoholu, • stałe spożywanie alkoholu pomimo świadomości utrzymujących się lub przejściowych problemów natury fizycznej lub psychicznej wywołanych spożyciem alkoholu. 	<p>Uzależnienie od alkoholu to stan, w którym w ciągu ostatniego roku wystąpiły przynajmniej trzy z poniższych objawów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • silne pragnienie lub poczucie przymusu picia (głód alkoholowy); • brak kontroli nad spożywaniem alkoholu, niemożność powstrzymania się od picia, trudności w zakończeniu picia, trudności w ograniczaniu ilości wypjanego alkoholu; • objawy zespołu abstynencyjnego w sytuacji ograniczenia lub zaprzestania picia; • zwiększona tolerancja na alkohol; • postępujące zaniedbywanie alternatywnych przyjemności i zainteresowań spowodowane spożywaniem alkoholu, zwiększenie ilości czasu przeznaczanego na pozyskanie, spożywanie alkoholu lub powrót do stanu przed spożyciem; • ciągłe picie alkoholu mimo oczywistych negatywnych następstw z tym związanych.

Klasyfikacja DSM IV	Klasyfikacja ICD-10
<p>Nadużywanie alkoholu to stan, w którym wystąpił przynajmniej jeden z poniższych objawów, lecz nie zaobserwowano objawów uzależnienia od alkoholu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • uchybienie obowiązków w pracy, w szkole lub w domu w wyniku powtarzającego się spożywania alkoholu, • powtarzające się spożywanie alkoholu w sytuacjach, gdy jest to niebezpieczne, • powtarzające się problemy prawne wynikające ze spożywania alkoholu, • spożywanie alkoholu pomimo ciągłych lub nawracających problemów społecznych i interpersonalnych spowodowanych lub pogłębionych problemem alkoholowym. 	<p>Szkodliwe spożywanie alkoholu definiowane jest, jako uszczerbek na zdrowiu (psychicznym i fizycznym) spowodowany spożywaniem alkoholu, w sytuacji, gdy nie zdiagnozowano stanu uzależnienia.</p>

Pomiędzy ilością spożywanego alkoholu a prawdopodobieństwem wystąpienia uzależnienia od alkoholu istnieje ścisła dodatnia zależność. Spożycie alkoholu mierzy się w liczbie gramów czystego alkoholu lub w postaci porcji standardowej. Zgodnie z europejską normą, standardowa porcja alkoholu zawiera 10 g czystego alkoholu, z kolei wg WHO porcja standardowa to około 13 g czystego alkoholu. Jednocześnie WHO wyróżnia wzorce spożycia alkoholu odpowiadające ryzyku wystąpienia uzależnienia od alkoholu i doznania szkód zdrowotnych (Tabela 2). Należy podkreślić, iż w niektórych przypadkach ryzyko wystąpienia szkód może wystąpić podczas regularnego spożywania nawet niewielkich ilości alkoholu (np. u kobiet w ciąży lub u osób z marskością wątroby). [6, 7]

Tabela 2.
Kryteria WHO określające ryzyko wystąpienia szkód zdrowotnych w zależności od ilości spożywanego alkoholu

	Niskie ryzyko	Umiarkowane ryzyko	Wysokie ryzyko	Bardzo wysokie ryzyko
Kobiety	≤ 20 g alkoholu	21–40 g alkoholu	41–60 g a kohołu	> 60 g alkoholu
Mężczyźni	≤ 40 g alkoholu	41–60 g alkoholu	61–100 g alkoholu	> 100 g a kohołu
Konsekwencje	małe prawdopodobieństwo doznania szkód zdrowotnych	prawdopodobne doznanie szkód zdrowotnych	powoduje psychiczne i somatyczne szkody zdrowotne	upijanie się – może mieć szczególne znaczenie w pewnych formach utraty zdrowia

Podane wartości dotyczą regularnego średniego dziennego spożycia.

Skutki nadmiernego spożycia alkoholu

Alkohol jest czynnikiem ryzyka ponad 60 stanów chorobowych, jak również przedwczesnego zgonu. Spożywanie alkoholu niesie za sobą negatywne skutki zarówno zdrowotne, jak i społeczne spowodowane stanem upojenia alkoholowego, uzależnieniem, czy bezpośrednim biochemicznym wpływem alkoholu na organizm. Na wystąpienie negatywnych skutków mają wpływ dwa aspekty:

- średnia ilość spożywanego alkoholu,
- wzorzec picia – okresowe spożywanie dużych ilości alkoholu, czy regularne picie w mniejszych dawkach.

Alkohol jest substancją toksyczną wpływającą na prawdopodobieństwo utraty zdrowia. Ze względu na istniejący związek pomiędzy spożywaniem alkoholu a wystąpieniem określonej jednostki chorobowej można wyróżnić:

- choroby bezpośrednio związane z alkoholem – m.in. zespół uzależnienia od alkoholu, psychoza alkoholowa lub urazy spowodowane używaniem alkoholu,
- choroby których wystąpienie jest możliwe bez udziału alkoholu, a jego spożywanie wpływa na ryzyko ich wystąpienia:
 - Padaczka,
 - Marskość wątroby,
 - Żylaki przełyku,
 - Zapalenie trzustki,
 - Cukrzyca,
 - Choroba nadciśnieniowa,
 - Choroba wieńcowa,
 - Niedokrwienny udar mózgu,
 - Krwotoczny udar mózgu,
 - Zaburzenia rytmu serca,
 - Poronienie samoistne,
 - Niska masa urodzeniowa,
 - Wcześnieactwo,
 - Wewnątrzmaciczne opóźnienie rozwoju.

Epidemiologia

Według danych szacunkowych Państwowej Agencji Rozwiązywania Problemów Alkoholowych (PARPA) liczba osób uzależnionych od alkoholu w Polsce wynosi około 800 tys. (ok. 2% populacji), a liczba osób pijących szkodliwie wynosi około 2–2,5 mln (5–7% populacji). [6] W latach 2010–2011 przeprowadzono w Polsce badanie epidemiologiczne EZOP na losowej próbie ponad 10 000 osób, którego celem była ocena stanu zdrowia psychicznego mieszkańców kraju. Uzyskane wyniki wskazują, że szacunkowa liczba osób nadużywających alkohol w wieku 18–64 lat wynosiła ponad 3 mln, spośród których ok. 600 tys. było uzależnionych od alkoholu [8]. Według dostępnych prognoz w 2014 r. liczba osób uzależnionych od alkoholu w Polsce będzie wynosić ponad 760 tys. i w kolejnych latach będzie nieznacznie spadać, co jest związane ze spadkiem rozrodczości i zmniejszeniem wielkości populacji ogólnej Polski.

1.3. Interwencja oceniana

Nalmefen (Selincro®) należy do grupy terapeutycznej innych leków wpływających na układ nerwowy, leków stosowanych w leczeniu uzależnienia od alkoholu. [9]

Produkt leczniczy Selincro jest wskazany w celu redukcji spożycia alkoholu u dorosłych pacjentów uzależnionych od alkoholu, u których występuje wysokie ryzyko szkód związanych ze spożywaniem alkoholu, bez somatycznych objawów z odstawienia, niewymagających detoksykacji, u których DRL utrzymuje się na wysokim poziomie po dwóch tygodniach od wstępnej oceny. Produkt leczniczy Selincro należy przepisywać jedynie w połączeniu ze stałym wsparciem psychospołecznym ukierunkowanym na przestrzeganie zasad leczenia i redukcję spożycia alkoholu. Leczenie produktem leczniczym Selincro należy rozpoczynać jedynie u pacjentów, u których DRL utrzymuje się na wysokim poziomie po dwóch tygodniach od wstępnej oceny. Produkt leczniczy nie jest przeznaczony dla pacjentów, u których celem leczenia jest natychmiastowa abstynencja. [9]

Preparat leczniczy należy przyjmować w dniu, w którym istnieje ryzyko spożycia alkoholu, w dawce 18 mg (1 tabletki) na 1–2 godziny przed przewidywanym czasem spożycia alkoholu lub, w przypadku jego rozpoczęcia, tak szybko jak to możliwe. [9]

Produkt leczniczy Selincro został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej na mocy decyzji Komisji Europejskiej z dnia 25.02.2013 r. [10]

Aktualnie produkt leczniczy Selincro nie jest refundowany w Polsce. [11]

1.4. Komparatory

Komparatorami w analizach oceny technologii medycznych powinny być przede wszystkim interwencje, które w praktyce klinicznej mogą zostać zastąpione przez nalmefen (dodany do interwencji psychospołecznej). Wyboru komparatorów dla nalmefenu dokonano w ramach analizy efektywności klinicznej [12].

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej podstawową formą terapii uzależnienia od alkoholu jest interwencja psychospołeczna. Leczenie farmakologiczne stanowi uzupełnienie psychoterapii, a spośród dostępnych leków w leczeniu pierwszego rzutu wymieniane najczęściej są: nalmefen, naltrekson oraz akamprozat. Disulfiram wskazywany jest jako lek drugiego rzutu. Akamprozat, naltrekson oraz disulfiram wskazywane są najczęściej jako leki, które powinny być stosowane wyłącznie u chorych zmotywowanych do podtrzymania abstynencji po wcześniejszej detoksykacji. Jedynie w przypadku naltreksonu niektóre z dokumentów wskazują możliwość stosowania tego leku u pacjentów aktywnie pijących w celu zmniejszenia ilości spożywanego alkoholu, jednakże z podkreśleniem faktu, iż brak jest jednoznacznych dowodów naukowych potwierdzających jego skuteczność w populacji z tak wyznaczonym celem terapeutycznym.

Aktualnie w Polsce żaden z leków dopuszczonych do obrotu w terapii uzależnienia od alkoholu nie jest finansowany ze środków publicznych. Jediną finansowaną formą leczenia jest wsparcie psychospołeczne udzielane w poradniach leczenia uzależnień. Ponadto żadna z analizowanych opcji terapeutycznych nie posiada rekomendacji finansowych AOTM w leczeniu uzależnienia od alkoholu, którego celem terapeutycznym jest redukcja spożycia alkoholu. Akamprozat uzyskał co prawda

tymczasową pozytywną rekomendację, ale dotyczyła ona leczenia podtrzymującego abstynencję alkoholową. Z kolei naltrekson uzyskał negatywną rekomendację we wskazaniu dotyczącym leczenia wspomagającego abstynencję oraz zmniejszającego potrzebę spożycia alkoholu.

Wobec powyższego, w przypadku refundacji naltreksonu nie będzie zastępował żadnego z dostępnych obecnie preparatów farmakologicznych, a zatem żaden z nich nie jest właściwym komparatorem dla ocenianej interwencji. W populacji docelowej jedyną dostępną opcją terapeutyczną jest interwencja psychospołeczna, co oznacza, że w ramach analiz oceny technologii medycznych nalmefen dodany do interwencji psychospołecznej powinien być porównany z interwencją psychospołeczną.

Interwencja psychospołeczna

W odnalezionych badaniach klinicznych nalmefen stosowany był w połączeniu z interwencją psychospołeczną BRENDA, będącą ustandaryzowaną formą wsparcia pacjenta w przestrzeganiu zasad leczenia w połączeniu ze zrozumieniem problemu alkoholowego i empirycznym podejściem do chorego.

Zaletą metody BRENDA jest możliwość włączenia farmakoterapii do leczenia, a także prosta, wystandaryzowana formuła, oparta na doświadczeniach empirycznych, umożliwiającą przeprowadzanie terapii przez pielęgniarki lub każdego wyszkolonego pracownika służby zdrowia. Program składa się z 6 komponentów:

1. **Ocena biopsychospołeczna (*Biopsychosocial evaluation*)** – element ten obejmuje wywiad mający na celu określenie ogólnego stanu psychofizycznego pacjenta. Struktura wywiadu nie jest ściśle usystematyzowana i może się różnić w zależności od terapeuty. W kontekście przebiegu i skuteczności leczenia szczególnie ważne są informacje na temat współistniejących chorób o podłożu psychicznym np. depresji czy zaburzeń lękowych, a także poziomu wsparcia, jakie otrzymuje uzależniony od otoczenia.
2. **Przedstawienie pacjentowi wyników oceny (*Report to the patient on assessment*)** – ma na celu przekazanie pacjentowi informacji na temat wyników przeprowadzonej oceny biopsychospołecznej. Dane literaturowe wskazują na skuteczność krótkiej interwencji, opartej na przekazaniu pacjentowi informacji zwrotnej po ocenie oraz ostrzeżeniu o negatywnych skutkach picia w przyszłości. Ważnym elementem jest uświadomienie pacjentowi istnienia problemu alkoholowego oraz przedstawienie negatywnych skutków zdrowotnych związanych z uzależnieniem.
3. **Empatia (*Emphatic understanding of the patient's situation*)** – zrozumienie przez terapeutę problemów osoby uzależnionej i nawiązanie więzi powoduje, że pacjent pozytywnie postrzega oddziaływania terapeutyczne, co z kolei przekłada się na lepsze wyniki leczenia.
4. **Wspólna identyfikacja potrzeb przez pacjenta i terapeutę (*Needs collaboratively identified by the patient and treatment provider*)** – wyznaczenie potrzeb i celów leczenia nie tylko przez terapeutę, ale w wyniku porozumienia terapeuty z pacjentem. Badania wskazują na istotną

pozytywną korelację satysfakcji z leczenia (której elementem jest uwzględnienie indywidualnych potrzeb pacjenta w trakcie terapii) z frekwencją na sesjach terapeutycznych.

5. **Wskazanie w jaki sposób pacjent ma osiągnąć postawione cele** (*Direct advice to the patient on how to meet those needs*) – w przypadku interwencji psychospołecznej BRENDA szczególny nacisk jest kładziony na poświęcenie uwagi indywidualnym potrzebom pacjenta w czasie psychoterapii i stosowaniu przez pacjenta zapisanych leków. Istotne jest przedstawienie osobie uzależnionej wszystkich możliwych opcji terapeutycznych oraz indywidualne wybranie i wspólne omówienie najlepszej opcji. Jest to możliwe jedynie po nawiązaniu odpowiedniej relacji w poprzednich krokach terapii.
6. **Ocena reakcji pacjenta na poradę i dostosowanie terapii** (*Assess reaction of the patient to advice and adjust as necessary for best care*) – duże znaczenie ma stopień zmotywowania do leczenia oraz wyznaczenie celów zgodnych z potrzebami pacjenta i możliwych do osiągnięcia przez niego. Podejście takie zobowiązuje pacjenta do kontroli i odpowiedzialności za przebieg leczenia, a osiągnięcie nawet niewielkich celów jest czynnikiem motywującym do dalszej terapii. W przypadku niewystarczającej poprawy, leczenie należy możliwie szybko zmodyfikować i dostosować do stanu pacjenta. [13]

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

1.5. Uzasadnienie metodyki analizy

Analiza ekonomiczna została poprzedzona analizą efektywności klinicznej. W przeglądzie badań klinicznych zidentyfikowano trzy badania randomizowane (ESENSE1, ESENSE2, SENSE). Podsumowanie wyników w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych opcji terapeutycznych przedstawiono w kolejnej tabeli ([REDACTED]).

[REDACTED TABLE]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2. METODYKA

2.1. Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o model zbudowany na potrzeby niniejszej analizy, który umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w maksymalnie 5-letnim horyzoncie czasowym.

Zasadniczym elementem analizy kosztów-użyteczności jest uwzględnienie informacji o tym, jak przebieg choroby wpływa na jakość życia pacjentów. Im gorsza jest jakość życia pacjenta w określonym stanie zdrowia, tym niższą wagę (użyteczność) przypisuje się danemu stanowi. Użyteczność stanu zdrowia zawiera się najczęściej w przedziale [0,1], gdzie 1 oznacza użyteczność stanu pełnego zdrowia, natomiast 0 oznacza użyteczność przypisywaną zgonowi. Dopuszcza się także użyteczności ujemne, które opisują stany gorsze niż śmierć.

Znając ścieżkę życia pacjenta w modelu, możliwe jest wyznaczenie przeżycia skorygowanego o jakość (QALY). Zestawienie wyników kosztowych oraz QALY dla porównywanych interwencji pozwala wyznaczyć inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, *incremental cost-utility ratio*), będący podstawą do wnioskowania o opłacalności analizowanej interwencji.

$$ICUR_{L \text{ vs } K} = \frac{\text{koszt}_L - \text{koszt}_K}{QALY_L - QALY_K}$$

Oceniany lek zostanie uznany za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość niższą od progu opłacalności. Im niższa wartość ICUR, tym mniej będzie kosztować uzyskanie dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora. Interwencja oceniana będzie dominować (będzie zdominowana) nad komparatorem, jeżeli jej stosowanie wiązać się będzie z niższymi (wyższymi) kosztami i większymi (mniejszymi) efektami zdrowotnymi – w takim przypadku nie wyznacza się ICUR.

W celu przeprowadzenia niniejszej analizy dokonano adaptacji dostarczonego przez podmiot odpowiedzialny modelu symulacyjnego [1].

Dostosowanie modelu polegało na wprowadzeniu polskich danych kosztowych oraz danych dotyczących chorobowości i śmiertelności związanych z uwzględnionymi powikłaniami. Nie ingerowano w strukturę oryginalnego modelu.

2.2. Struktura modelu

Wykorzystany model jest modelem Markowa złożonym ze stanów odzwierciedlających poziom spożycia alkoholu (wg WHO) i jego konsekwencje zdrowotne (Rysunek 1):

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

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

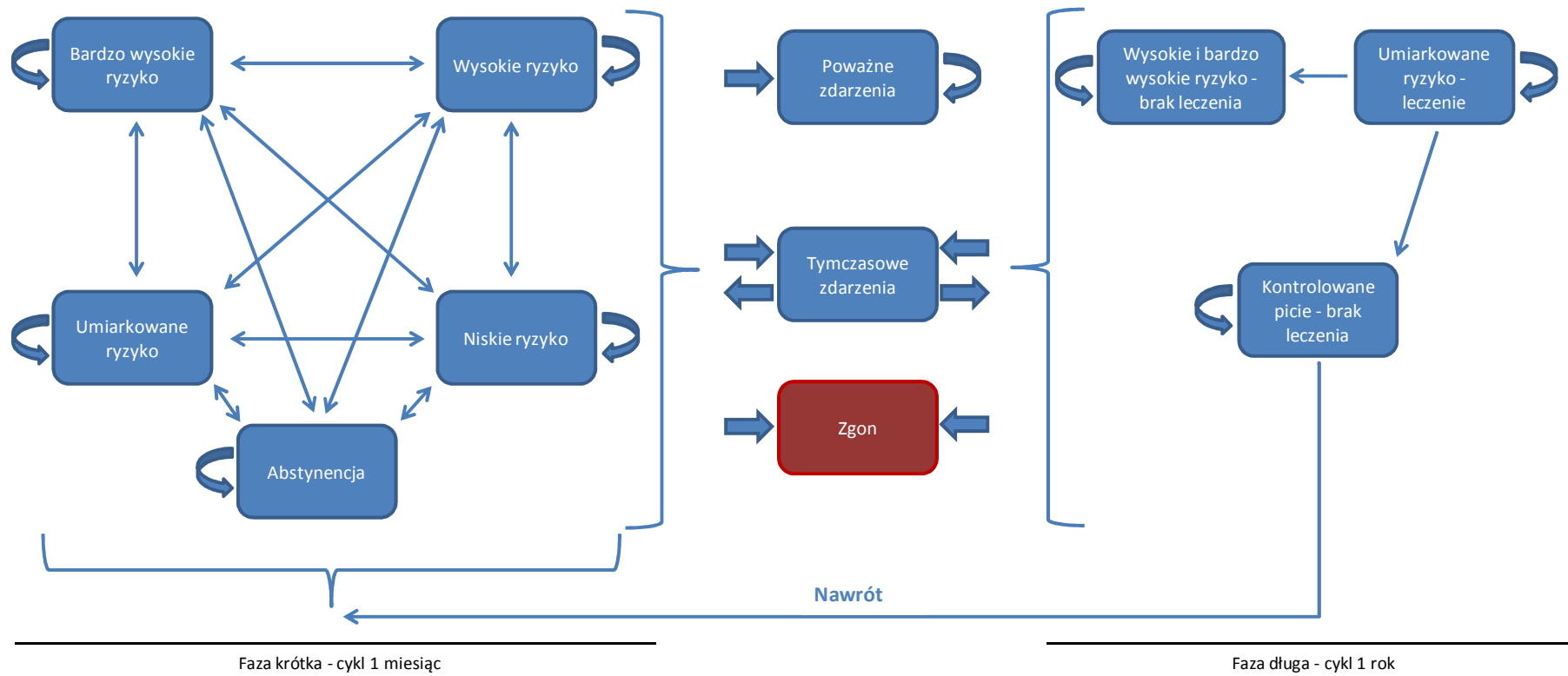
Model podzielono na dwie fazy: krótką (pierwsze 12 miesięcy, modelowaną na podstawie badań randomizowanych) i długą (kolejne 4 lata). Pacjenci rozpoczynają leczenie w stanie wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka szkód (DRL). Następnie, zgodnie z odpowiednimi rozkładami prawdopodobieństwa, określonymi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

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

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

Model opracowano w programie MS Excel®. Bardziej szczegółowy opis stanów modelu przedstawiono w rozdziale 4.

Rysunek 1.
Struktura modelu



2.3. Populacja docelowa

Populację docelową zdefiniowano zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi dla Selincro [14]. Produkt leczniczy Selincro jest wskazany w celu redukcji spożycia alkoholu u dorosłych pacjentów uzależnionych od alkoholu, u których występuje wysoki poziom ryzyka picia (DRL, ang. Drinking risk level, wg kryteriów WHO: powyżej 60 g/dzień czystego alkoholu u mężczyzn, 40g/dzień czystego alkoholu u kobiet), bez fizycznych objawów z odstawienia, niewymagających natychmiastowej detoksykacji.

Produkt leczniczy Selincro należy przepisywać jedynie w połączeniu ze stałym wsparciem psychospołecznym ukierunkowanym na przestrzeganie zasad leczenia i redukcję spożycia alkoholu.

Leczenie produktem leczniczym Selincro należy rozpoczynać jedynie u pacjentów, u których DRL utrzymuje się na wysokim poziomie po dwóch tygodniach od wstępnej oceny.

2.4. Porównywane interwencje

Oplacalność preparatu Selincro stosowanego wraz z interwencją psychospołeczną oceniono w porównaniu z interwencją psychospołeczną ukierunkowaną na przestrzeganie zasad leczenia i redukcję spożycia alkoholu.

W badaniach RCT komparatorem była specyficzna interwencja psychospołeczna – BRENDA. W Polsce nie stosuje się tej konkretnej interwencji, a leczenie zwykle oparte jest na terapii behawioralno-poznawczej. Jednakże z uwagi na uniwersalność BRENDA oraz uwzględnienie w niej elementów powszechnie stosowanych w praktyce klinicznej, można założyć, iż uzyskane w badaniach wyniki będzie można odnieść do aktualnie stosowanych form wsparcia psychospołecznego. [12]

2.5. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorcy. Dodatkowo przeprowadzono także analizę z perspektywy społecznej.

2.6. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w 5-letnim horyzoncie czasowym.

Czas trwania badań III fazy dla nalmefenu, na podstawie których oszacowano efektywność terapii wynosił maksymalnie 1 rok. Horyzont 5-letni pozwala na uwzględnienie długotrwałego efektu zdrowotnego polegającego na zmniejszeniu ryzyka szkód związanych ze spożyciem alkoholu oraz poprawą jakości życia chorych. Ze względu na brak długoterminowych badań przyjęcie dożywotniego

horyzont wiązałoby się z większą niepewnością wyników. Ponadto, ekstrapolacja danych na dłuższy horyzont czasowy potencjalnie faworyzowałaby nalmefen względem komparatora.

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono także wyniki dla horyzontu czasowego odpowiadającego okresowi obserwacji w badaniach randomizowanych, tj. 1 rok.

2.7. Efekty zdrowotne

W analizie modelowano poziom ryzyka szkód (DRL) zgodnie ze skalą Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) [15]. Spożycie alkoholu powoduje występowanie nagłych oraz przewlekłych powikłań. Do ich występowania przyczynia się zarówno długotrwałe ciągłe spożycie, jak również pojedyncze epizody intensywnego picia. Poziomy ryzyka wraz ze średnim dziennym spożyciem przedstawiono w rozdziale 1.2.

W analizie uwzględniono następujące powikłania:

- choroba niedokrwienna serca,
- udar niedokrwienny,
- udar krwotoczny,
- marskość wątroby,
- zapalenie trzustki,
- infekcje dolnych dróg oddechowych,
- wypadki transportowe,
- inne wypadki.

Powikłania te zostały włączone do modelu ze względu na znaczące koszty ponoszone przez płatnika w związku z ich leczeniem oraz ze względu na fakt, że związek tych powikłań ze spożyciem alkoholu został udowodniony w publikacjach naukowych. Uwzględnienie tych powikłań zostało ponadto poparte opinią ekspertów klinicznych i epidemiologicznych oraz danymi z dostępnych publikacji [1].

Przy doborze powikłań uwzględnionych w modelu wzięto pod uwagę następujące kryteria:

- populację docelową pacjentów,
- dostępność i spójność dowodów naukowych,
- potencjalny wpływ na system ochrony zdrowia, wykluczono .m.in. nadciśnienie jako generujące stosunkowo niskie koszty bezpośrednie, uwzględniono generujące wyższe koszty choroby układu krwionośnego (np. chorobę niedokrwienną serca, udar), które są również związane z nadciśnieniem. Podobnie, powikłania jak gruźlica, padaczka, czy niska masa urodzeniowa nie zostały uwzględnione w modelu ze względu na fakt, iż występują one rzadko i w konsekwencji ich wpływ na wyniki byłby znikomy,
- horyzont analizy – w celu uwzględnienia długoterminowych zdarzeń i chorób, jak nowotwory, horyzont czasowy powinien wynosić co najmniej 10 lat. Tak horyzont wymagałby jednak

długoterminowej ekstrapolacji wyników badań RCT dla nalmefenu, co spowodowałoby większą niepewność wyników.

Powyższe powikłania zostały uwzględnione w modelu prezentującym występowanie powikłań w zależności od poziomu spożycia alkoholu, który został zaprezentowany Europejskiej Agencji Leków (EMA) jako część procesu rejestracji produktu Selincro. Model został pozytywnie oceniony przez EMA [1, 16].

Głównym punktem końcowym mierzonym w niniejszej analizie jest QALY, które jest obliczane na podstawie jakości życia pacjentów zależnej od poziomu spożycia alkoholu oraz od występowania wcześniej opisanych powikłań.

2.8. Koszty

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

Koszty bezpośrednie obejmują: koszty farmakoterapii i interwencji psychospołecznej oraz hospitalizacje związane z powikłaniami uzależnienia od alkoholu. Koszty powikłań wyznaczono na podstawie katalogu JGP oraz dostępnych publikacji, koszty wizyt w poradni oszacowano na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), natomiast koszt nalmefenu uzyskano od Zamawiającego.

Koszty pośrednie obejmują koszty utraconej produktywności związanej ze spożyciem alkoholu, uwzględniają bezrobocie oraz absencję w pracy.

Szczegółowy opis danych kosztowych przyjętych w analizie przedstawiono w rozdziale 3.5.

2.9. Dyskontowanie

Horyzont czasowy analizy ekonomicznej przekracza 1 rok, w związku z czym uwzględniono dyskontowanie efektów zdrowotnych i kosztów.

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTM oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [17, 18].

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano następujące warianty dotyczące stóp dyskontowych:

- 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych,
- 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych,

- 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych.

2.10. Korekta połowy cyklu

W dostosowywanym modelu nie uwzględniono korekty połowy cyklu.

2.11. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego. Zależy od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. Zgodnie art.12 pkt 13 oraz art. 119 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustala się w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817).

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 111 381 zł. [19, 20]

2.12. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w modelu mogą podlegać zmianom w zależności od różnych czynników i okoliczności, których nie sposób w obecnej chwili przewidzieć. W związku z tym w ramach analizy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA) polega na przypisaniu parametrom modelu odpowiednich rozkładów prawdopodobieństwa, a następnie na przeprowadzeniu wielokrotnych symulacji dla zestawów parametrów każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. Uzyskane wyniki pozwalają na wyznaczenie krzywych akceptowalności (CEAC) w przypadku analiz kosztów-użyteczności lub kosztów-efektywności.

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

deterministycznej (kwadrat) oraz prostą obrazującą próg opłacalności (111 381 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu).

Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w modelu przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa (wartość średnią w rozkładach przyjęto na poziomie wartości z analizy deterministycznej, wariancję wyznaczono na podstawie danych z odnalezionych badań):

- dla parametrów ryzyka względnego przyjęto rozkład lognormalny; przy obliczaniu przedziałów ufności dla tych parametrów w badaniach klinicznych korzysta się z transformacji logarytmicznej, wobec czego analogiczne założenie przyjmuje się do modelowania niepewności w analizach ekonomicznych, tj. że logarytm naturalny z wymienionych parametrów ma rozkład normalny;
- dla odsetków (np. przerywanie terapii) przyjęto rozkład beta na odcinku [0; 1]; rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale; wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1;
- dla parametrów określających strukturę (np. prawdopodobieństwa przejść między poszczególnymi stanami), z których każdy mieści się w przedziale od 0 do 1 i wszystkie sumują się do 1 przyjęto rozkład Dirichleta na odcinku [0; 1]; rozkład Dirichleta jest wielowymiarowym uogólnieniem rozkładu beta i posiada tę własność, że liczby wylosowane z tego rozkładu będą sumowały się do 1;
- dla parametrów kosztowych przyjęto rozkład gamma; zmienne modelowane przy użyciu tego rozkładu mogą przyjąć wartości od 0 do nieskończoności, rozkład jest ponadto skośny, co uwzględnia sytuacje, w których zdarzają się pojedynczy pacjenci generujący bardzo wysokie koszty; alternatywnie dla parametrów kosztowych można przyjąć rozkład lognormalny, który ma zbliżone własności do rozkładu gamma;
- dla parametrów wyznaczających użyteczności przyjęto rozkład beta. [1, 21]

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Niezależnie od probabilistycznej analizy wrażliwości przetestowano zmienność wyników modelu w zależności od zmiany wartości parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością lub które nie zostały uwzględnione w probabilistycznej analizie wrażliwości.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

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

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 6.

3. DANE ŹRÓDŁOWE

3.1. Charakterystyka populacji

Populacja modelu obejmuje dorosłych pacjentów uzależnionych od alkoholu z wysokim/bardzo wysokim poziomem DRL, bez somatycznych objawów z odstawienia, niewymagających detoksykacji, u których wysoki/bardzo wysoki poziom DRL utrzymuje się mimo początkowej interwencji psychospołecznej. Niniejsza analiza została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań ESENSE1, ESENSE2 i SENSE. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Charakterystyki populacji odzwierciedlają populację z tych badań z wysokim/bardzo wysokim poziomem DRL (Tabela 4).

Tabela 4.
Charakterystyki populacji

Kategoria	Liczba / odsetek
Wiek (lata)	[REDAKTOWANE]
Odsetek mężczyzn	[REDAKTOWANE]
DRL	
Bardzo wysokie ryzyko	[REDAKTOWANE]
Wysokie ryzyko	[REDAKTOWANE]

3.2. Efektywność interwencji

3.2.1. Prawdopodobieństwa przejść (spożycie alkoholu)

Dla fazy krótkiej (pierwszy rok) prawdopodobieństwa przejść między stanami związanymi z poziomem spożycia alkoholu oszacowano na podstawie wyników badań ESENSE1, ESENSE2 (6-miesięczne badania) i SENSE (12-miesięczne badanie). Dla pierwszych 6 miesięcy wykorzystano odsetki pacjentów w poszczególnych stanach z badań ESENSE1, ESENSE2 i SENSE, natomiast dla kolejnych 6 miesięcy – z badania SENSE. Dodatkowo uwzględniono występowanie powikłań i śmiertelność. Miesięczne prawdopodobieństwa przejść między stanami związanymi z poziomem spożycia alkoholu przedstawiono w aneksie (rozdział 14.2) – dla pierwszego roku symulacji. [REDAKTOWANE]

[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wyniki badania SENSE dotyczyły efektywności nalmefenu w ciągu pierwszego roku terapii. W scenariuszu podstawowym analizy przyjęto 5-letni horyzont czasowy. Taki horyzont pozwala uchwycić korzyść związaną ze stosowaniem nalmefenu nie powodując jednocześnie zbyt dużej niepewności w zakresie długotrwałych skutków spożywania alkoholu oraz efektów leczenia. Taka niepewność powodowałaby w efekcie dużą niepewność w zakresie kosztów i zyskanych QALY dla porównywanych interwencji. [REDACTED]

Dla fazy długiej (kolejne lata) przyjęto następujące dane i założenia:

- odsetki pacjentów o wysokim i bardzo wysokim ryzyku szkód po 12 miesiącach utrzymują się w kolejnych latach, z wyłączeniem pacjentów, u których wystąpią ciężkie powikłania,
- prawdopodobieństwa przejść dla pacjentów o umiarkowanym ryzyku szkód do stanu o wysokim i bardzo wysokim ryzyku szkód lub kontrolowanego spożycia zostały wyznaczone jako średnie prawdopodobieństwa przejścia pacjentów o umiarkowanym ryzyku dla ostatnich 6 miesięcy w badaniu SENSE ([REDACTED]),
- dla pacjentów w stanie kontrolowanego spożycia, prawdopodobieństwo nawrotu zostało określone podobnie jak w modelu z publikacji Barbosa 2010 [22].

W publikacji Barbosa 2010 prawdopodobieństwa przejść po zakończeniu leczenia zostały wyznaczone na podstawie publikacji Taylor 1985 [23]. Autorzy pracy monitorowali przez 10 lat ryzyko nawrotu u pacjentów po włączeniu do kontrolowanego badania z okresem obserwacji 1-2 lata. W publikacji zdefiniowane zostały 3 poziomy spożycia alkoholu:

- *troubled drinking*, zdefiniowane jako spełniające jedno z następujących kryteriów: spożywanie ponad pięciu pint piwa lub analogicznej ilości innego alkoholu w co najmniej jednym dniu w ciągu miesiąca lub występowanie jakiegokolwiek objawu uzależnienia lub występowanie innych niepożądanych konsekwencji;
- *light social drinking*, zdefiniowane jako spożywanie alkoholu w ilościach nie większych niż pięć pint piwa lub analogicznej ilości innego alkoholu w co najmniej jednym dniu w każdym tygodniu

przez co najmniej trzy kolejne miesiące bez występowania objawów uzależnienia ani innych niepożądanych konsekwencji;

- całkowita abstynencja lub spożywanie alkoholu w niewielkich ilościach nieklasyfikowanych w ramach dwóch powyższych poziomów; przykładowo okazjonalne spożywanie mniej niż pięciu pint piwa, ale nie wystarczająco często, aby klasyfikowało się do poziomu *light social drinking*.

Przez 10 lat obserwacji, autorzy monitorowali stabilność poziomu spożycia alkoholu w celu prognozy odsetka pacjentów, którzy utrzymają ten sam poziom w kolejnych latach. W niniejszej analizie stabilność poziomu spożycia alkoholu przez abstynentów została wykorzystana do określenia ryzyka nawrotu dla pacjentów z kontrolowanym spożyciem alkoholu. Jest to konserwatywne podejście jako, że 86% pacjentów klasyfikowanych jako *light social drinking* wykazywało stabilny poziom spożycia, przy 81% dla abstynentów.

Badanie Taylor 1985 nie raportowało wpływu aktualnego poziomu konsumpcji na poziom konsumpcji w kolejnych latach. Zatem, w niniejszej analizie, założono, że pacjenci, u których nastąpił nawrót przechodzą do stanu o wysokim lub bardzo wysokim ryzyku szkód zgodnie z początkowym rozkładem między stanami.

3.2.2. Występowanie powikłań

Występowanie powikłań w modelu uwzględniono przez ustalenie ryzyka zdarzeń dla populacji ogólnej, a następnie modyfikacji tych ryzyk przy pomocy parametrów ryzyka względnego zależnego od poziomów ryzyka szkód zgodnych z kryteriami WHO.

Ogólne równanie zastosowane do wyznaczenia prawdopodobieństwa zdarzeń związanych ze spożyciem alkoholu jest następującej postaci:

$$\text{Ryzyko powikłania}(i) = \text{Ryzyko powikłania dla populacji ogólnej}(i) \times \text{RR}_{\text{powikłanie}(i)}(x),$$

przy czym Ryzyko powikłania(*i*) oznacza ryzyko wystąpienia zdarzenia *i* w danym czasie, natomiast $\text{RR}_{\text{powikłanie}(i)}(x)$ oznacza ryzyko względne wystąpienia zdarzenia *i* przy spożyciu alkoholu w wielkości *x*. Metodę wyznaczenia ryzyka powikłań dla populacji ogólnej opisano w rozdziałach 3.2.2.1–3.2.2.3, a sposób kalkulacji ryzyk względnych dla osób uzależnionych od alkoholu w rozdziale 3.2.2.4.

3.2.2.1. Ciężkie powikłania

Głównym źródłem danych dotyczących rocznej chorobowości związanej z ciężkimi powikłaniami uwzględnionymi w modelu jest badanie chorobowości szpitalnej prowadzone przez Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny (NIZP-PZH) [24]. Dane w ramach badania zbierane są jako część programu badań statystycznych statystyki publicznej, a ich analiza przeprowadzana jest w NIZP-PZH. Do 1999 roku badanie obejmowało losową próbę 10% osób leczonych w szpitalach. Od 2000 roku badanie obejmuje wszystkich pacjentów leczonych w szpitalach. W 2011 roku zebrano dane z 87,5% szpitali. Hospitalizowane przypadki zawierają również wielokrotne hospitalizacje tych samych osób. Według szacunków NIZP-PZH dotyczy to 10% ogółu hospitalizacji. Dane przedstawiane są w corocznych raportach, a także przekazywane do organizacji międzynarodowych (Eurostat, OECD, WHO) [25–27].

W analizie przyjęto wyniki dla 2011 roku dla wybranych zdarzeń zgodnie z kodami ICD-10 (Tabela 7).

Tabela 7.
Powikłania uwzględnione w analizie

Zdarzenie	Kod ICD-10	
	Występowanie	Śmiertelność
Choroba niedokrwienna serca	I20-I25	I20-I25
Udar niedokrwienny	I63-I66	I63-I66
Udar krwotoczny	I60-I62	I60-I62
Marskość wątroby	K70, K71.1, K74	K70, K74
Zapalenie trzustki	K85, K86.1	K85
Infekcje dolnych dróg oddechowych	J10-J18, J20-J22	J10-J18, J20-J22

Tabela 8.
Wyniki badania chorobowości szpitalnej (2011)

Kod ICD-10	Mężczyźni		Kobiety	
	Liczba	Chorobowość ^a	Liczba	Chorobowość ^a
Choroba niedokrwienna serca				
I20	50 698	27,2	37 310	18,8
I21-I22	47 971	25,7	29 896	15,0
I23-I25	74 921	40,2	55 113	27,7
Udar niedokrwienny				
I60-I69	60 439	32,4	66 078	33,2
Udar krwotoczny				
I60-I69	60 439	32,4	66 078	33,2

Kod ICD-10	Mężczyźni		Kobiety	
	Liczba	Chorobowość ^a	Liczba	Chorobowość ^a
Marskość wątroby				
K70	10 986	5,9	3 274	1,6
K71-K77	16 318	8,7	13 981	7,0
Zapalenie trzustki				
K85-K87	21 418	11,5	12 626	6,4
Infekcje dolnych dróg oddechowych				
J00-J11	31 329	16,8	25 675	12,9
J12-J18	70 886	38,0	56 460	28,4
J20-J22	23 613	12,7	20 165	10,1

a) na 10 000 mieszkańców

Ze względu na fakt, że badanie chorobowości szpitalnej raportuje wyniki dla pogrupowanych kodów ICD-10 o szerszych zakresach niż wymagane w analizie, nie było możliwe uzyskanie dokładnych danych dla większości uwzględnionych powikłań (por. Tabela 8). Z tego względu proporcje pacjentów opisanych pojedynczymi kodami ICD-10 zostały oszacowane na podstawie dodatkowych źródeł:

- danych WHO (2010),
- statystyk JGP (2012),
- danych z województwa świętokrzyskiego (2011),
- danych z Anglii (stanowiły one źródło danych w analizie dostarczonej przez Zamawiającego).

Dane WHO pochodzą z bazy *European Hospital Morbidity Database* [28], gdzie zebrane są dane dotyczące chorobowości szpitalnej w państwach europejskich. Źródłem danych dotyczących Polski są wyniki raportowane przez PZH oraz Instytut Psychiatrii i Neurologii. Wyniki te nieznacznie odbiegają od danych raportowanych w ramach badania chorobowości szpitalnej, jednak proporcje między pacjentami w poszczególnych grupach wydają się być zachowane. Wyniki raportowane są dla pojedynczych kodów ICD-10.

Dane z województwa świętokrzyskiego raportowano w dokumencie Ocena Stanu Zdrowia Mieszkańców Województwa Świętokrzyskiego w ramach Uchwały Nr 1551/12 Zarządu Województwa Świętokrzyskiego [29]. Dokument jest elementem kreowania polityki zdrowotnej Województwa Świętokrzyskiego będącej częścią Strategii Rozwoju Województwa Świętokrzyskiego do roku 2020. Jednym z elementów raportu jest struktura hospitalizacji ogólnych mieszkańców w zakładach opieki zdrowotnej zlokalizowanych na terenie województwa. Wyniki raportowane są dla pojedynczych kodów ICD-10.

W ramach statystyk JGP [30] przeanalizowano katalogi świadczeń wykonywanych w ramach uwzględnionych powikłań. Na podstawie schorzeń zdiagnozowanych w ramach katalogów wyznaczono odsetki występowania poszczególnych kodów ICD-10 w ramach grup raportowanych w badaniu chorobowości szpitalnej.

Dane przyjęte w materiałach od Zamawiającego pochodzą z *Hospital Episode Statistics* [31] raportujących m.in. liczbę pacjentów przyjętych w ciągu roku do szpitali na terenie Anglii ze wskazaniem przyczyny według kodu ICD-10. Dane zbierane są ze wszystkich publicznych placówek zdrowotnych w Anglii. Wyniki raportowane są dla pojedynczych kodów ICD-10.

Wyniki uzyskane na podstawie wymienionych źródeł różnią się nieznacznie między sobą. Największą rozbieżność zaobserwowano dla kodów I60-I62 (Tabela 10).

Ostatecznie przyjęto chorobowość wyznaczoną na podstawie kompilacji wyników badania chorobowości szpitalnej i danych WHO. Dane WHO wydają się być najbardziej spójne z wynikami badania chorobowości szpitalnej, jako raportowane przez ten sam ośrodek (PZH). Ponadto w ramach analizy wrażliwości uwzględniono minimalne i maksymalne wartości dla chorobowości, celem przeanalizowania wpływu niepewności oszacowania na wyniki. Zestawienie danych przyjętych w analizie przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 9).

Tabela 9.
Chorobowość związana z powikłaniami spożycia alkoholu – dane przyjęte w analizie

Zdarzenie	Analiza podstawowa		Analiza wrażliwości – wartości minimalne		Analiza wrażliwości – wartości maksymalne	
	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety
Choroba niedokrwienna serca	0,00931	0,00615	0,00931	0,00615	0,00931	0,00615
Udar niedokrwienny	0,00212	0,00215	0,00212	0,00215	0,00245	0,00258
Udar krwotoczny	0,00033	0,00031	0,00022	0,00022	0,00071	0,00068
Marskość wątroby	0,00094	0,00041	0,00081	0,00034	0,00094	0,00041
Zapalenie trzustki	0,00115	0,00064	0,00102	0,00057	0,00115	0,00064
Infekcje dolnych dróg oddechowych	0,00509	0,00387	0,00509	0,00387	0,00513	0,00390

Tabela 10.
Chorobowość związana z powikłaniami spożycia alkoholu

Kod ICD-10	Kategoria	JGP		Woj. świętokrzyskie		Anglia		WHO	
		Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety
I20-I25 ^b	Liczba	173 590	122 319	173 590	122 319	1735 90	122 319	173 590	12 2319
	Chorobowość ^c	93,1	61,5	93,1	61,5	93,1	61,5	93,1	61,5
I63-I66	Liczba	41 512	45 385	41 346	45 204	45 675	51 332	39 486	42 809
	Chorobowość ^c	22,3	22,8	22,2	22,7	24,5	25,8	21,2	21,5
I60-I62	Liczba	4 062	4 441	7 263	7 941	13 296	13 479	6 224	6 248
	Chorobowość ^c	2,2	2,2	3,9	4,0	7,1	6,8	3,3	3,1
K70, K71.1, K74 ^d	Liczba	15 084	6 785	16 361	7 880	19 523	8 009	17 680	8 345
	Chorobowość ^c	8,1	3,4	8,8	3,9	8,9	4,0	9,5	4,1
K85, K86.1	Liczba	19 002	11 202	21 418 ^a	12 626 ^a	21 418 ^a	12 626 ^a	21 412 ^a	12 615 ^a
	Chorobowość ^c	10,2	5,7	11,5 ^a	6,4 ^a	11,5 ^a	6,4 ^a	11,5 ^a	6,4 ^a
J10-J18, J20-J22	Liczba	bd	bd	95 708	77 616	94 951	76 996	94 846	76 967
	Chorobowość ^c	bd	bd	51,3	39,0	50,9	38,7	50,9	38,7

a) ze względu na brak wystarczająco szczegółowych danych przyjęto kod K85-K86; b) ze względu na szczegółowe dane w Badaniu chorobowości szpitalnej dodatkowe źródła nie zostały wykorzystane; c) na 10 000 mieszkańców; d) ze względu na brak wystarczająco szczegółowych danych przyjęto kody: K70, K71, K74

3.2.2.2. Zewnętrzne przyczyny zachorowania (wypadki, upadki)

W ramach analizy wyszczególniono również stany wymagające hospitalizacji z powodu zewnętrznych przyczyn (Tabela 11).

Tabela 11.
Powikłania uwzględnione w analizie

Zdarzenie	Kod ICD-10
Wypadki transportowe	V21-29, V31-V39, V41-V49, V92-V93
Inne wypadki	Niezamierzone obrażenia: zatrucia (X40-X49), upadki (W00-W19), działanie ognia (X00-X09), zanurzenia i tonięcia (W65-W74), inne niezamierzone obrażenia (kody rozpoczynające się od V z wyłączeniem kodów włączonych do wypadków transportowych, W20-W64, W 75-W99, X10-X39, X50-X59, Y40-Y86, Y88, Y89). Zamierzone obrażenia: samouszkodzenia (X60-X84 and Y87.0), napaść (X85-Y09, Y87.1).

Badanie chorobowości szpitalnej nie raportuje danych dotyczących zewnętrznych przyczyn zachorowania i zgonów (V01-Y98). Z tego względu przyjęto odsetki wyznaczone na podstawie raportu Urazy i Zatrucia z 2009 roku autorstwa Zespołu ds. Chorobowości Hospitalizowanej należącej do Wydziału Nadzoru nad Systemem Opieki Zdrowotnej Śląskiego Urzędu Wojewódzkiego [32] oraz raportów z innych krajów: Anglii [31], Czech [33], Szwecji [34] i Australii [35].

W raporcie Urazy i Zatrucia 2009 przedstawiono statystyki dotyczące liczby hospitalizowanych z powodu urazów i zatruc w województwie śląskim w latach 2007-2008. Podsumowanie wyników z wyszczególnieniem kodów ICD-10 określających stany uwzględnione w niniejszej analizie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12.
Liczba hospitalizowanych z powodu zewnętrznych przyczyn (Śląsk 2009)

Zdarzenie	Kod ICD-10	Mężczyźni		Kobiety	
		Liczba	Odsetek ^a	Liczba	Odsetek ^a
Wypadki komunikacyjne	V01-V99, Y85	4 245	19,0	2 413	10,0
Inne zewnętrzne przyczyny urazu wypadkowego	W00-X59	27 922	124,7	16 634	69,1
Samouszkodzenia	X60-X84 (bez Y87.0)	1 165	5,2	1 201	5,0
Napaść	X85-Y09 (bez Y87.1)	273	1,2	71	0,3
Inne zdarzenia	Y40-X84, Y86, Y88, Y89	bd	bd	bd	bd

a) na 10 000 mieszkańców – wyznaczono na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) dot. liczby mieszkańców Śląska w 2008 roku

Ze względu na fakt, że w raporcie Urazy i Zatrucia przedstawiono wyniki dla pogrupowanych kodów ICD-10 o szerszych zakresach niż wymagane w analizie oraz ze względu na brak danych dotyczących kodów Y40-X84, Y86, Y88, Y89, nie było możliwe uzyskanie dokładnych danych dla uwzględnionych

w analizie zdarzeń. Z tego względu proporcje pacjentów opisanych pojedynczymi kodami ICD-10 zostały oszacowane na podstawie dodatkowych źródeł. Liczbę pacjentów z urazami wynikającymi z wypadków komunikacyjnych należących do kategorii wypadki transportowe (por. Tabela 11) oszacowano na podstawie liczby pacjentów raportowanej w angielskiej bazie *Hospital Episode Statistics* (Tabela 13, Tabela 14).

Tabela 13.
Liczba pacjentów hospitalizowanych z powodu wypadków komunikacyjnych (*Hospital Episode Statistics, Anglia 2011/12*)

Kod ICD-10	Mężczyźni	Kobiety
V21-V29	9 302	587
V31-V39	115	63
V41-V49	7 908	6 608
V92-V93	273	140
Pozostałe z grupy V01-V99	25 129	12 575
Y85	5 684	1 391

Tabela 14.
Liczba pacjentów hospitalizowanych z powodu wypadków komunikacyjnych – dane przyjęte w analizie (na 10 000 mieszkańców)

Kod ICD-10	Mężczyźni	Kobiety
Razem (V01-V99, Y85, por. Tabela 12)	19,0	10,0
V21-V29, V31-V39, V41-V49, V92-V93	6,9	3,5
Pozostałe z grupy V01-V99	12,1	6,6

Dane dotyczące zdarzeń Y40-Y84 oszacowano na podstawie wyników z innych krajów (w śląskim raporcie raportowano jedynie liczbę pacjentów hospitalizowanych z kodami Y70-Y82 – 13 osób) : Angli, Czech, Szwecji i Australii.

Dane z Anglii pochodzą z opisaną wcześniej bazy *Hospital Episode Statistics* [31]. Dane z Czech pochodzą z raportu *Hospitalization in Hospitals in the CR 2011* [33], przygotowanego przez *Institute of Health Information and Statistics of the Czech Republic (Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR)* na podstawie danych z Narodowego Rejestru Hospitalizowanych Pacjentów uwzględniającego hospitalizację z całego kraju. Dane ze Szwecji raportowane są przez rządową agencję *The National Board of Health and Welfare (Socialstyrelsen)* [34], której jednym z zadań jest prowadzenie statystyk dotyczących opieki zdrowotnej. Dane australijskie pochodzą z raportu *Australian hospital statistics 2009–10* [35] przygotowanego przez *Australian Institute of Health and Welfare's* opisującego charakterystyki i działalność australijskich szpitali.

W poniższej tabeli (Tabela 15) przedstawiono odsetki pacjentów hospitalizowanych w poszczególnych grupach kodów ICD-10 spośród wszystkich pacjentów hospitalizowanych z kodami V01-Y09 w innych

krajach. Rozkład pacjentów między poszczególnymi grupami w Polsce i innych krajach jest zbliżony, wobec czego brakującą grupę pacjentów dla polskiej populacji (kody Y40-Y84) oszacowano na podstawie danych z państw. Odsetki pacjentów hospitalizowanych z powodu zewnętrznych przyczyn z uwzględnieniem kodów Y40-Y84 przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 16).

Tabela 15.
Odsetki osób hospitalizowanych z powodu rozpoznań V01-Y09

Kod ICD-10	Odsetek spośród wszystkich pacjentów z kodami V01-Y09				
	Polska	Anglia	Szwecja	Australia	Czechy
V00-V99	12%	7%	10%	12%	10%
W00-X59	83%	76%	81%	78%	85% ^a
X60-X84	4%	12%	7%	5%	2%
X85-Y09	1%	4%	2%	5%	3%

a) włączono również grupę Y10-Y36

Tabela 16.
Odsetki osób hospitalizowanych z powodu rozpoznań V01-Y84

Kod ICD-10	Odsetek spośród wszystkich pacjentów z kodami V01-Y84			
	Anglia	Szwecja	Australia	Czechy
V00-V99	5%	7%	7%	10%
W00-X59	55%	63%	47%	83% ^a
X60-X84	9%	6%	3%	2%
X85-Y09	3%	1%	3%	2%
Y10-Y36	0%	1%	1%	-
Y40-Y84	27%	22%	39%	3%

a) włączono również grupę Y10-Y36

Odsetki pacjentów w grupie Y40-Y84 różnią się nieznacznie w Anglii, Szwecji i Australii, natomiast znaczącą różnicę zaobserwowano dla danych z Czech. Ze względu na znaczącą różnicę między raportem Urazy i Zatrucia, a danymi z Anglii dotyczącą liczby pacjentów w stanach Y70-Y82 (13 pacjentów na Śląsku, co stanowi 0,02% wszystkich pacjentów z kodami V01-Y09, Y70-Y82, w porównaniu do analogicznego odsetka dla Anglii równego 0,3%), wydaje się, że liczba pacjentów w Polsce zdiagnozowanych z kodami Y40-Y84 jest niższa niż w krajach rozwiniętych. Z tego względu liczbę pacjentów hospitalizowanych z kodami Y40-Y84 oszacowano na podstawie danych z Czech, tak aby liczba tych pacjentów stanowiła 3% wszystkich pacjentów z kodami V00-Y09, Y40-Y84. W ramach analizy wrażliwości przyjęto oszacowanie na podstawie danych z Anglii jako, że raportują najwyższych odsetek spośród uwzględnionych krajów europejskich.

Ze względu na brak polskich i czeskich danych dotyczących pacjentów z kodami Y86, Y87.0, Y87.1, Y88, Y89, brakujące odsetki oszacowano na podstawie danych z Anglii (proporcjonalnie). Podsumowanie wyników dla zewnętrznych przyczyn zachorowania (oprócz wypadków transportowych) przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 17).

Tabela 17.
Odsetki hospitalizowanych (na 10 000 mieszkańców) z powodu zewnętrznych przyczyn (bez wypadków transportowych) – analiza podstawowa

Kod ICD-10	Mężczyźni	Kobiety	Źródło
V00-V99 (bez wypadków transportowych)	12,1	6,6	Urazy i Zatrucia [32], <i>Hospital Episode Statistics</i> [31] (por. Tabela 14)
W00-X59	124,7	69,1	Urazy i Zatrucia [32] (por. Tabela 12)
X60-X84	5,2	5,0	Urazy i Zatrucia [32] (por. Tabela 12)
X85-Y09	1,2	0,3	Urazy i Zatrucia [32] (por. Tabela 12)
Y40-X84	4,2	2,3	Urazy i Zatrucia [32], dane czeskie [33]
Y86-Y89	3,3	0,9	Urazy i Zatrucia [32], <i>Hospital Episode Statistics</i> [31]
Razem	150,6	84,2	

Tabela 18.
Odsetki hospitalizowanych (na 10 000 mieszkańców) z powodu zewnętrznych przyczyn (bez wypadków transportowych) – analiza wrażliwości

Kod ICD-10	Mężczyźni	Kobiety	Źródło
V00-V99 (bez wypadków transportowych)	12,1	6,6	Urazy i Zatrucia [32], <i>Hospital Episode Statistics</i> [31]
W00-X59	124,7	69,1	Urazy i Zatrucia [32]
X60-X84	5,2	5,0	Urazy i Zatrucia [32]
X85-Y09	1,2	0,3	Urazy i Zatrucia [32]
Y40-X84	55,9	31,5	Urazy i Zatrucia [32], <i>Hospital Episode Statistics</i> [31]
Y86-Y89	3,3	0,9	Urazy i Zatrucia [32], <i>Hospital Episode Statistics</i> [31]
Razem	202,4	113,4	

3.2.2.3. Podsumowanie ryzyka w populacji ogólnej

Zestaw parametrów przyjętych w analizie podstawowej i analizie wrażliwości przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 19, Tabela 20).

Tabela 19.
Dane przyjęte w analizie podstawowej – prawdopodobieństwa zdarzeń

Zdarzenie	Mężczyźni	Kobiety
Choroba niedokrwienna serca	0,00931	0,00615
Udar niedokrwienny	0,00212	0,00215
Udar krwotoczny	0,00033	0,00031
Marskość wątroby	0,00094	0,00041
Zapalenie trzustki	0,00115	0,00064

Zdarzenie	Mężczyźni	Kobiety
Infekcje dolnych dróg oddechowych	0,00509	0,00387
Wypadki transportowe	0,00069	0,00035
Inne wypadki	0,01506	0,00842

Tabela 20.
Dane przyjęte w analizie wrażliwości – prawdopodobieństwa zdarzeń

Zdarzenie	Analiza wrażliwości – wartości minimalne dla powikłań		Analiza wrażliwości – wartości maksymalne dla powikłań		Analiza wrażliwości – inne wypadki (dane z Anglii)	
	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety
Choroba niedokrwienna serca	0,00931	0,00615	0,00931	0,00615	0,00931	0,00615
Udar niedokrwienny	0,00212	0,00215	0,00245	0,00258	0,00212	0,00215
Udar krwotoczny	0,00022	0,00022	0,00071	0,00068	0,00033	0,00031
Marskość wątroby	0,00094	0,00041	0,00081	0,00034	0,00094	0,00041
Zapalenie trzustki	0,00102	0,00057	0,00115	0,00064	0,00115	0,00064
Infekcje dolnych dróg oddechowych	0,00509	0,00387	0,00513	0,00390	0,00509	0,00387
Wypadki transportowe	0,00069	0,00035	0,00069	0,00035	0,00069	0,00035
Inne wypadki	0,01506	0,00842	0,01506	0,00842	0,02024	0,01134

3.2.2.4. Ryzyka względne powikłań dla pacjentów uzależnionych od alkoholu

Chorobowość związana z powikłaniami spowodowanymi spożyciem alkoholu została wyznaczona przy pomocy metod opisanych w publikacjach Rehm 2008 [36], Taylor 2008 [37], Taylor 2010 [38] oraz Taylor 2011 [39]. Równania ryzyka wykorzystane do wyznaczenia ryzyk względnych wystąpienia powikłań i zgonu zostały wyznaczone niezależnie przez *Social and Epidemiological Research (SER) Department* oraz *Centre for Addiction and Mental Health*, Toronto, Kanada. Równania te przedstawiono w aneksie (rozdz. 14.3, 14.4). Metoda wykorzystana w niniejszej analizie jest uznana jako standard modelowania występowania powikłań związanych ze spożyciem alkoholu i jest wykorzystywana przez WHO do oszacowań skutków spożycia alkoholu [15].

Ryzyka względne wyznaczono na podstawie metaanaliz raportujących zależności ryzyka względnego od poziomu spożycia alkoholu. Źródła danych dotyczących ryzyk względnych dla poszczególnych powikłań przedstawiono poniższej tabeli (Tabela 21).

Tabela 21.
Źródła danych dotyczących ryzyk względnych dla analizowanych zdarzeń

Zdarzenie	Źródło
Choroba niedokrwienna serca	Roerecke 2012 [40]
Udar krwotoczny	Patra 2010 [41]
Udar niedokrwienny	Patra 2010 [41]
Marskość wątroby	Rehm 2010 [42]
Zapalenie trzustki	Irving 2009 [43]
Infekcje dolnych dróg oddechowych	Samokhvalov 2010 [44]
Wypadki transportowe	Taylor 2010 [38]
Inne wypadki	Taylor 2010 [38]

Powikłania związane z alkoholem można podzielić na zdarzenia wynikające z bycia pod wpływem alkoholu (np. wypadki) oraz zdarzenia związane z długotrwałym spożyciem (Tabela 22). Z tego względu zastosowano dwa podejścia do wyznaczenia ryzyka względnego.

Ryzyko zdarzeń związanych z długotrwałym spożyciem alkoholu jest związane ze średnim poziomem spożycia w czasie. Z tego względu ryzyko takich zdarzeń zostało określone na podstawie średniego miesięcznego poziomu spożycia (w gramach na dzień), zgodnie z wynikami badań RCT (██████████, ██████████).

Ryzyko zdarzeń występujących natychmiast po spożyciu alkoholu jest związane z jednorazowymi poziomami spożycia. Z tego względu ryzyko takich zdarzeń zostało określone na podstawie poziomu spożycia (w gramach na dzień) na HDD oraz liczby HDD na miesiąc, zgodnie z wynikami badań RCT (██████████, ██████████). Dla dni, w których pacjenci nie spożywają nadmiernych ilości alkoholu, przyjęto prawdopodobieństwa jak dla populacji ogólnej.

Założenie, że pacjenci przez całą dobę są narażeni na takie samo ryzyko wystąpienia wypadków (transportowych i innych) jest nierealistyczne, ze względu na konieczność wystąpienia czynników sprzyjających takim wypadkom. Z tego względu wprowadzono dodatkowo do analizy parametr określający liczbę godzin spożywania alkoholu w ciągu dnia. Założono, że ta liczba godzin, a zatem jednocześnie czas w jakim pacjent może doświadczyć wypadku, wynosi 3 godziny, co jest zgodne z podejściem zaprezentowanym w innych publikacjach (Rehm 2008 [36], Taylor 2008 [37]).

Wyznaczone ryzyka względne i prawdopodobieństwa zdarzeń przedstawiono w aneksie (rozdział 14.3).

Tabela 25.
Śmiertelność związana z powikłaniami

Źródło	Kod ICD-10	Mężczyźni		Kobiety	
		Liczba zgonów	Śmiertelność ^a	Liczba zgonów	Śmiertelność ^a
Choroba niedokrwienna serca					
GUS	I20-I25	24 873	135,0	20 959	106,2
WHO	I20-I25	24 873	133,4	20 959	105,5
Udar mózgu					
GUS	I60-I69	15 334	83,2	20 236	102,5
WHO (udar niedokrwienny)	I63-I66	9 098	48,8	12 898	64,9
WHO (udar krwotoczny)	I60-I62	3 708	19,9	3 639	18,3
Marskość wątroby					
GUS	K70	2 115	11,5	539	2,7
	K74	2 338	12,7	1 193	6,0
WHO	K70, K74	4 453	23,9	1 732	8,7
Zapalenie trzustki					
WHO	K85	882	4,7	640	3,2
Infekcje dolnych dróg oddechowych					
GUS	J10-J11	20	0,1	9	0,0
	J12-J18	5 115	27,8	4 434	22,5
WHO	J10-J18, J20-J22	5 147	27,6	4 454	22,4
Wypadki transportowe					
GUS	V01-V99	3 531	19,2	998	5,1
WHO	V21-V29	234	1,3	16	0,1
	V31-V39	4	0,0	0	0,0
	V41-V49	1 372	7,4	399	2,0
	V92-V93	0	0,0	0	0,0
	Razem	1 610	8,6	415	2,1
	Inne wypadki				
WHO	Razem	14 960	80,2	4 581	23,1

a) na 100 000 mieszkańców (GUS – populacja z dnia 31.12.2009, WHO – populacja z dnia 30.06.2010)

3.3.2. Ryzyko zgonu z przyczyn ogólnych

W niniejszej analizie założono, że śmiertelność pacjentów, u których nie wystąpiło żadne z uwzględnionych w analizie powikłań, jest taka sama jak śmiertelność w populacji ogólnej. Roczne prawdopodobieństwa zgonu w populacji ogólnej, ustalone na podstawie tablic trwania życia GUS w 2010 roku [47], przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 26).

Tabela 26.
Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej w 2010 roku według GUS

Wiek	Roczne prawdop. zgonu		Wiek	Roczne prawdop. zgonu		Wiek	Roczne prawdop. zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety		Mężczyźni	Kobiety		Mężczyźni	Kobiety
0	0,00537	0,00452	34	0,00174	0,00050	68	0,03221	0,01352
1	0,00036	0,00031	35	0,00191	0,00056	69	0,03452	0,01472
2	0,00023	0,00021	36	0,00210	0,00063	70	0,03703	0,01611
3	0,00015	0,00015	37	0,00231	0,00070	71	0,03979	0,01773
4	0,00012	0,00012	38	0,00254	0,00078	72	0,04283	0,01964
5	0,00011	0,00010	39	0,00280	0,00087	73	0,04619	0,02189
6	0,00012	0,00010	40	0,00309	0,00097	74	0,04991	0,02456
7	0,00012	0,00010	41	0,00341	0,00109	75	0,05402	0,02771
8	0,00013	0,00010	42	0,00376	0,00122	76	0,05856	0,03139
9	0,00014	0,00010	43	0,00416	0,00138	77	0,06356	0,03565
10	0,00014	0,00010	44	0,00459	0,00155	78	0,06905	0,04052
11	0,00014	0,00010	45	0,00508	0,00174	79	0,07505	0,04601
12	0,00016	0,00011	46	0,00562	0,00196	80	0,08157	0,05214
13	0,00019	0,00012	47	0,00622	0,00220	81	0,08864	0,05891
14	0,00025	0,00014	48	0,00688	0,00246	82	0,09626	0,06631
15	0,00036	0,00017	49	0,00761	0,00273	83	0,10446	0,07436
16	0,00049	0,00019	50	0,00838	0,00303	84	0,11325	0,08306
17	0,00065	0,00021	51	0,00921	0,00334	85	0,12266	0,09246
18	0,00080	0,00023	52	0,01009	0,00368	86	0,13271	0,10260
19	0,00093	0,00023	53	0,01102	0,00404	87	0,14342	0,11350
20	0,00102	0,00023	54	0,01199	0,00442	88	0,15484	0,12526
21	0,00107	0,00022	55	0,01299	0,00484	89	0,16700	0,13793
22	0,00108	0,00022	56	0,01404	0,00529	90	0,17988	0,15146
23	0,00107	0,00021	57	0,01514	0,00577	91	0,19364	0,16616
24	0,00105	0,00022	58	0,01628	0,00628	92	0,20817	0,18180
25	0,00105	0,00023	59	0,01749	0,00681	93	0,22347	0,19838
26	0,00107	0,00025	60	0,01875	0,00737	94	0,23953	0,21590
27	0,00110	0,00027	61	0,02009	0,00796	95	0,25635	0,23434
28	0,00115	0,00029	62	0,02151	0,00858	96	0,27392	0,25369
29	0,00121	0,00031	63	0,02301	0,00924	97	0,29221	0,27392
30	0,00128	0,00034	64	0,02461	0,00994	98	0,31120	0,29499
31	0,00137	0,00037	65	0,02631	0,01070	99	0,33086	0,31687
32	0,00147	0,00041	66	0,02814	0,01154	100	0,35116	0,33949
33	0,00160	0,00045	67	0,03010	0,01247			

3.4. Dawkowanie

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

3.5. Koszty

3.5.1. Koszty leków

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

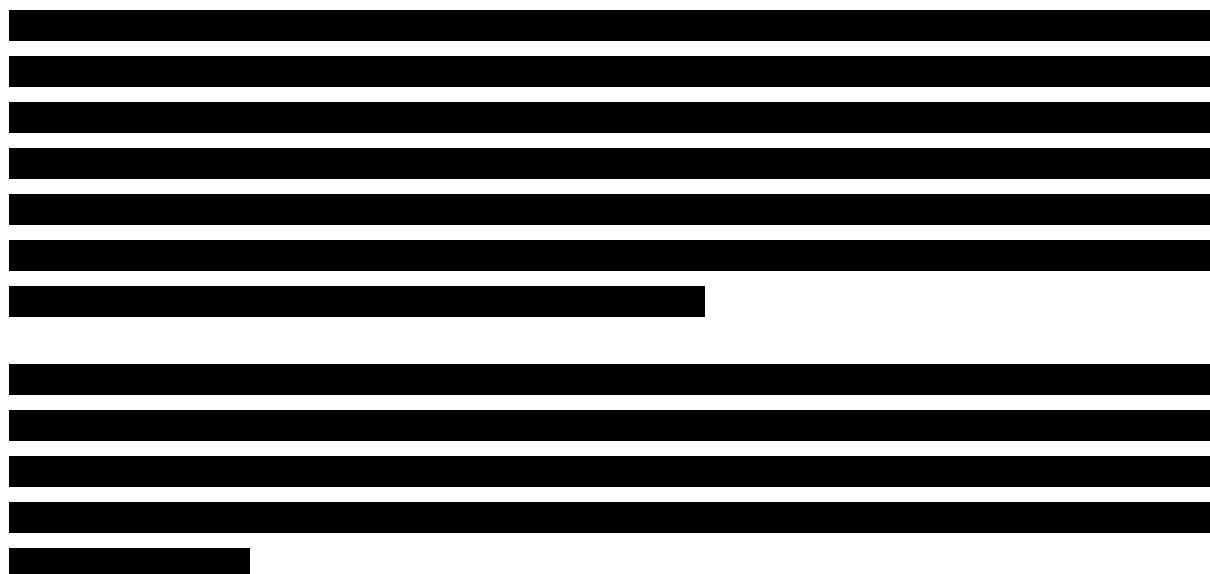
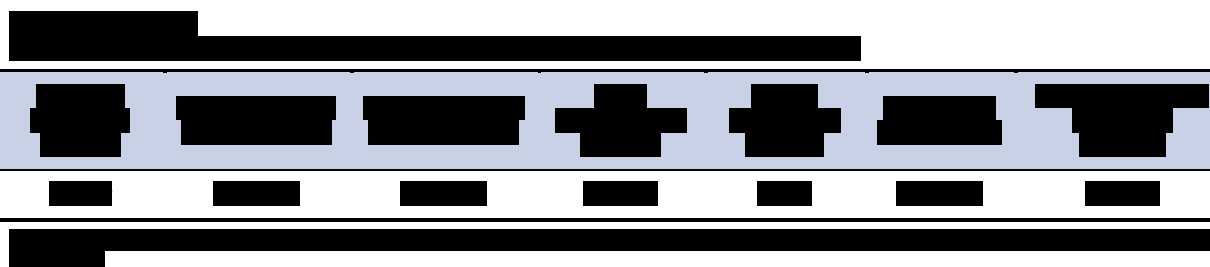


Tabela 29.
Średnie zużycie nalmefenu w badaniach klinicznych

Badanie	Liczba pacjentów	Średni odsetek dni w ciągu miesiąca, w których zażywano nalmefen	Średnia liczba tabletek na miesiąc
ESENSE2	337	57%	17,1
ESENSE1	298	48%	14,4
średnia		53%	15,8



3.5.2. Koszty wizyt w poradni specjalistycznej

W analizie przyjęto, że pacjenci uzależnieni od alkoholu leczeni są w placówkach specjalistycznych [49, 50]. Z tego względu przyjęto, że odsetek leczonych u lekarza podstawowej opieki zdrowotnej jest równy 0%.

Koszt wizyty w poradni leczenia uzależnień określono na podstawie Zarządzenia Nr 44/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 lipca 2012 roku [51] (Tabela 31).

Cenę punktu rozliczeniowego określono na podstawie informatora o zawartych umowach – zgodnie z wyceną właściwą dla roku 2013 [52]. Dla świadczeń realizowanych w ramach wizyty w poradni leczenia uzależnień realizowanych w opiece ambulatoryjnej przyjęto, że cena jednego punktu to 8,52 zł.

Liczbę wizyt w poradni specjalistycznej w ciągu roku ustalono w oparciu o badania randomizowane. Częstość wizyt w poradni specjalistycznej w Polsce jest prawdopodobnie wyższa niż raportowana w badaniach RCT. Podjęcie leczenia wymaga od pacjenta uczestnictwa w terapii kilka razy w tygodniu (2–3 razy), przy czym dotyczy to pacjentów, których celem jest całkowita abstynencja [53]. Nie jest jasne jak będzie kształtować się ta praktyka w odniesieniu do terapii ukierunkowanej na redukcję szkód. Oszacowanie częstości wizyt na podstawie badań klinicznych prawdopodobnie zaniża zużycie tych zasobów, jednak jako że nalmefen jest stosowany dodatkowo do interwencji psychospołecznej, nie będzie to miało wpływu na wyniki analizy (nie jest to koszt różniący). Ponadto efektywność interwencji oszacowano na podstawie badań klinicznych, modelowane efekty uzyskano dla konkretnego schematu wizyt kontrolnych. Przyjęcie większej liczby wizyt niż w badaniach klinicznych mogłoby skutkować w praktyce wyższą efektywnością terapii – a zatem w analizie koszty i efekty nie były adekwatne.

■ Założono, że interwencja psychospołeczna dla pacjentów leczonych nalmefenem odbywa się w ramach wizyt kontrolnych. Podsumowanie danych dotyczących wizyt w poradni specjalistycznej przyjętych w analizie przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 31).

Tabela 31.
Koszty wizyty w poradni leczenia uzależnień

Typ i okres leczenia	Liczba wizyt	Liczba punktów NFZ	Średnia cena punktu NFZ	Koszt świadczenia
Nalmefen – pierwszy miesiąc	■	9	8,52 zł	76,67 zł
Interwencja psychospołeczna – pierwszy miesiąc	■			
Nalmefen – kolejne miesiące	■			
Interwencja psychospołeczna – kolejne miesiące	■			

3.5.3. Koszty powikłań

W niniejszym rozdziale przedstawiono przyjęte w analizie założenia odnośnie kosztów stanów uwzględnionych w modelu. Oszacowano koszty związane z następującymi zdarzeniami:

- choroba niedokrwienna serca,
- udar niedokrwienny,
- udar krwotoczny,
- marskość wątroby,
- zapalenie trzustki,
- infekcje dolnych dróg oddechowych,
- wypadki transportowe,
- inne wypadki.

W modelu występowanie powikłań symulowane jest przez występowanie hospitalizacji z tych powodów. Koszty hospitalizacji (z wyjątkiem kosztów wypadków transportowych) oszacowano na podstawie średniej wyceny dla poszczególnych grup katalogu JGP, określonej na podstawie danych o średnich kosztach poszczególnych grup w roku 2012 [30]. Koszty wypadków transportowych przyjęto na podstawie publikacji Kuszewski 2013 [54]. Ze względu na specyfikę działania modelu, w obliczeniach nie zostały uwzględnione koszty związane z leczeniem pacjentów po zakończeniu hospitalizacji. Przyczynia się to do zaniżenia kosztów i zaniżenia potencjalnych oszczędności wynikających ze zmniejszenia częstości powikłań (założenie konserwatywne).

Koszty choroby niedokrwiennej serca wyznaczono na podstawie grup Exx, koszty udarów niedokrwienych i krwotocznych wyznaczono na podstawie grup A48-A51, koszty marskości wątroby – na podstawie grup G17-G18, natomiast koszty zapalenia trzustki – na podstawie grup G36-G37. Grupy JGP na podstawie których wyznaczono koszty innych wypadków przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 32).

Tabela 32.
Grupy JGP uwzględnione w ramach średnich kosztów hospitalizacji związanej z innymi wypadkami

Kod grupy	Grupa JGP	Kod grupy	Grupa JGP
T01	Kraniotomia w określonych obrażeniach mnogich z pw > 17 r.ż.	G42	Zabiegi śledziony
T02	Kraniotomia w określonych obrażeniach mnogich > 17 r.ż.	H01	Endoprotezoplastyka pierwotna łokcia, barku, nadgarstka, stawu skokowo-goleniowego, częściowa kolana
T03	Zaopatrzenie miednicy i uda w obrażeniach mnogich z pw > 17 r.ż.	H02	Endoprotezoplastyka pierwotna częściowa stawu biodrowego
T04	Zaopatrzenie miednicy i uda w obrażeniach mnogich > 17 r.ż.	H04	Endoprotezoplastyka pierwotna całkowita cementowa, bipolarna biodra
T05	Inne zabiegi w obrażeniach mnogich z pw > 17 r.ż.	H05	Endoprotezoplastyka pierwotna całkowita kolana, bezcementowa biodra
T06	Inne zabiegi w obrażeniach mnogich > 17 r.ż.	H06	Endoprotezoplastyka pierwotna całkowita biodra lub kolana z rekonstrukcją kostną, endoprotezoplastyka stawu biodrowego z zastosowaniem trzpienia przynasadowego, kapoplastyka stawu biodrowego
T07	LECZENIE ZACHOWAWCZE URAZÓW	H07	Endoprotezoplastyka rewizyjna częściowa
T08	Leczenie zachowawcze obrażeń mnogich z pw > 17 r.ż.	H21	Artroskopowa rekonstrukcja z użyciem implantów mocujących
T09	Leczenie zachowawcze obrażeń mnogich > 17 r.ż.	H22	Artroskopia lecznicza
S40	Intensywne leczenie zatruc	H23	Artroskopia diagnostyczno - lecznicza
S41	Zatrucie ciężkie	H31	Kompleksowe zabiegi w zakresie kończyny dolnej i miednicy
S42	Zatrucie średnie	H32	Duże zabiegi w zakresie kończyny dolnej i miednicy
S43	Zatrucie lekkie	H33	Średnie zabiegi na kończynie dolnej
S44	Inne stany w toksykologii	H41	Rekonstrukcja funkcji ręki, w tym m krochirurgiczna

Kod grupy	Grupa JGP	Kod grupy	Grupa JGP
A01	ZABIEGI WEWNĄTRZCZASZKOWE Z POWODU POWAŻNEGO URAZU	H42	Duże zabiegi na kończynie górnej
A02	Zabiegi wewnątrzczaszkowe z powodu urazu	H43	Średnie zabiegi na kończynie górnej
A76	Urazy głowy z istotnym uszkodzeniem mózgu leczone zachowawczo	H51	Kompleksowe zabiegi korekcyjne kręgosłupa
A77	Urazy głowy bez istotnego uszkodzenia mózgu leczone zachowawczo	H52	Zabiegi na kręgosłupie z zastosowaniem implantów
B23	Średnie zabiegi na soczewce	H53	Zabiegi na kręgosłupie bez stosowania implantów
B33	Średnie zabiegi na aparacie ochronnym oka	H55	Zabiegi artroskopowe i przezskórne w zakresie kręgosłupa
B34	Małe zabiegi na aparacie ochronnym oka	H56	Zespoły bólowe kręgosłupa
B42	Duże zabiegi na oczodole i aparacie łzowym	H60	Rekonstrukcja złamań w obrębie miednicy z pw
B43	Średnie zabiegi na oczodole i aparacie łzowym	H61	Rekonstrukcja złamań w obrębie miednicy bez pw
B52	Duże zabiegi na rogówce i twardówce	H62	ZŁAMANIA LUB ZWICHNIĘCIA W OBREBIE MIEDNICY LUB KOŃCZYNY DOLNEJ
B53	Średnie zabiegi na rogówce i twardówce	H63	Złamania lub zwichnięcia w obrębie kończyny górnej
B73	Średnie zabiegi w jaskrze i na naczyniówce	H64	Mniejsze złamania lub zwichnięcia
B74	Małe zabiegi w jaskrze i na naczyniówce	H66	Czynnościowe leczenie złamań kości długich, stawowych, miednicy, kręgosłupa > 10 dni
B82	Duże zabiegi na ciele szklistym	H67	Czynnościowe leczenie złamań kości długich, stawowych, miednicy, kręgosłupa
B98	Leczenie zachowawcze okulistyczne	H72	Amputacje rozległe i duże
C21	Kompleksowe zabiegi szczękowo-twarzowe	H74	Mniejsze amputacje
C22	Duże zabiegi szczękowo-twarzowe	H83	Średnie zabiegi na tkankach miękkich
C23	Średnie zabiegi szczękowo-twarzowe	H84	Mniejsze zabiegi w obrębie układu mięśniowo-szkieletowego lub tkanek miękkich
C24	Małe zabiegi szczękowo-twarzowe	H85	Pourazowe uszkodzenia poza uszkodzeniem mózgu > 17 r.ż.
C32	Duże zabiegi uszu	J22	Ekstremalne oparzenia z zabiegiem chirurgicznym > 15 dni
C33	Średnie zabiegi uszu	J23	CIĘŻKIE OPARZENIA Z ZABIEGIEM CHIRURGICZNYM > 10 DNI
C34	Małe zabiegi uszu	J24	Średnie oparzenia/ odmrożenia z zabiegiem chirurgicznym > 5 dni
C42	Duże zabiegi nosa	J25	Ekstremalne oparzenia > 15 dni
C44	Małe zabiegi nosa	J26	CIĘŻKIE OPARZENIA > 10 DNI
C57	Inne choroby gardła, uszu i nosa	J27	Średnie oparzenia/ odmrożenia > 5 dni
D04	Średnie i małe zabiegi klatki piersiowej	J28	Lekkie oparzenia/ odmrożenia
F03	Średnie i endoskopowe zabiegi przełyku	J29	Oparzenia/ odmrożenia przed przeniesieniem do oddziału specjalistycznego
F13	Zabiegi lecznicze żołądka i dwunastnicy	L02	Duże otwarte zabiegi nerek
F26	Choroby jelita cienkiego (bez chorób zapalnych)	L24	Wytworzenie przetok odprowadzających mocz

Kod grupy	Grupa JGP	Kod grupy	Grupa JGP
F32	Duże i endoskopowe zabiegi jelita grubego	L63	Duże i średnie zabiegi prząca
G24	Wycięcie pęcherzyka żółciowego z pw	M18	Leczenie zachowawcze dolnej części układu rozrodczego

Wartości przyjęte w analizie oszacowano jako średnie koszty z odpowiednich grup ważone liczbą wystąpień w 2012 roku związaną z danym powikłaniem.

Koszty wypadków transportowych przyjęto na podstawie publikacji Kuszewski 2013. Autorzy przeprowadzili badanie ankietowe w 6 losowo wybranych szpitalach województw małopolskiego, mazowieckiego i opolskiego. Średni koszt udzielonych świadczeń wyniósł 5754 zł.

Zestawienie kosztów przyjętych w analizie przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 33).

Tabela 33.
Średnie koszty hospitalizacji związane z powikłaniami

Zdarzenie	Koszt hospitalizacji
Choroba niedokrwienna serca	6 210 zł
Udar niedokrwienny	6 476 zł
Udar krwotoczny	4 024 zł
Marskość wątroby	3 728 zł
Zapalenie trzustki	5 004 zł
Infekcje dolnych dróg oddechowych	2 568 zł
Wypadki transportowe	5 754 zł
Inne wypadki	3 088 zł

3.5.4. Koszty pośrednie

Koszty pośrednie związane z uzależnieniem od alkoholu oszacowano metodą kapitału ludzkiego. Podejście to nie uwzględnia możliwości zastąpienia bezrobotnego lub nieobecnego pracownika przez inną osobę.

Związek między ilością spożywanego alkoholu, a kosztami pośrednimi został określony na podstawie publikacji MacDonald i Shields 2004 [55]; Jarl 2012 [56]; Roche 2008 [57] i French 2011 [58].

W celu uwzględnienia kosztów utraty produktywności, wykorzystano raport opublikowany przez *University of Sheffield* oceniający efektywności i opłacalność strategii i interwencji mających na celu redukcję szkód związanych ze spożyciem alkoholu w Anglii [59]. W raporcie uwzględniono ekonomiczne konsekwencje ryzykownego i szkodliwego picia, a następnie wykorzystano go do

opracowania wytycznych NICE [60]. W raporcie uwzględniono koszty utraty produktywności związane z absencją pracy.

Utratę produktywności w grupie osób uzależnionych od alkoholu wyznaczono względem utraty produktywności w populacji ogólnej, w analogiczny sposób jak wyznaczano ryzyka powikłań (por. rozdział 3.2.2):

Ryzyko utraty produktywności (i) = Ryzyko utraty produktywności dla populacji ogólnej(i) × RR_koszty_produktywności(i)(x),

gdzie RR_koszty_produktywności(i)(x) oznacza ryzyko względne utraty produktywności przy spożyciu alkoholu na poziomie x.

Do określenia wysokości kosztów pośrednich konieczne są następujące dane:

- Współczynnik aktywności zawodowej,
- Bezrobocie,
- Absencja w populacji ogólnej,
- Ryzyko względne absencji dla populacji osób uzależnionych od alkoholu,
- Przeciętne wynagrodzenie.

Dane o przeciętnym wynagrodzeniu, aktywności zawodowej, bezrobociu, zwolnieniach lekarskich w populacji ogólnej Polski zaczerpnięto z Głównego Urzędu Statystycznego i Zakładu Ubezpieczeń Społecznych (Tabela 34, Tabela 35, Tabela 36).

Estymacja negatywnego wpływu spożycia alkoholu na bezrobocie oraz długo- i krótkotrwałą absencję została przeprowadzona na podstawie dostępnej literatury. Długotrwałą absencję oszacowano na podstawie Jarl 2012, krótkotrwałą abstynencję na podstawie australijskiego badania Roche 2008 (analiza ta została również wykorzystana w modelu Sheffield). Przyjęta metodyka obliczeń jest identyczna z metodyką przyjętą w modelu Sheffield. [1]

Założono, że zwiększone ryzyko długotrwałej absencji w pracy (RR>1) dotyczy wyłącznie chorych z co najmniej umiarkowanym ryzykiem szkód (Tabela 35), a zwiększone ryzyko krótkotrwałej absencji – chorych z co najmniej wysokim ryzykiem szkód (Tabela 36).

Uzyskane odsetki bezrobocia, oraz długo- i krótkotrwałej absencji zostały przedstawione w kolejnych tabelach (■■■■■, ■■■■■).

Tabela 34.
Dane dotyczące bezrobocia

Kategoria	Mężczyźni	Kobiety	Źródło
Współczynnik aktywności zawodowej: 16-74 lat	65,4%	51,5%	GUS [61, 62] (2012)
Odsetek bezrobotnych: 16-74 lat	6,2%	5,6%	GUS [61, 62] (2012)
Próg poziomu spożywania alkoholu (g/dzień)	60	40	Założenie
Wzrost ryzyka względnego bezrobocia przy wzroście spożycia alkoholu o 1 g/dzień	0,1282	0,1030	Obliczone na podstawie modelu Sheffield [59]

Tabela 35.
Dane dotyczące długotrwałej absencji w pracy (>14 dni)

Kategoria	Mężczyźni	Kobiety	Źródło
Występowanie długotrwałych zwolnień lekarskich w populacji w 2012 roku	6,5%	6,5%	ZUS [63], GUS [61] (2012)
Próg poziomu spożywania alkoholu (g/dzień)	40	20	Założenie
Wzrost ryzyka względnego absencji przy wzroście spożycia alkoholu o 1 g/dzień	0,0722	0,1084	Obliczone na podstawie modelu Sheffield [59]

Tabela 36.
Dane dotyczące krótkotrwałej absencji w pracy (<14 dni)

Kategoria	Mężczyźni	Kobiety	Źródło
Występowanie krótkotrwałych zwolnień lekarskich w populacji w 2012 roku	7,0%	7,0%	ZUS [63], GUS [61] (2012)
Próg poziomu picia (g/dzień)	60	40	Założenie
Wzrost ryzyka względnego absencji przy wzroście spożycia alkoholu o 1 g/dzień	0,0352	0,1188	Obliczone na podstawie modelu Sheffield [59]

[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Tabela 39.
Przeciętne roczne wynagrodzenie

Kategoria	Koszt	Źródło
Przeciętne roczne wynagrodzenie	42 260 zł	GUS [64]

Przeciętne miesięczne wynagrodzenie w Polsce wynosi 3521,67 zł (GUS 2012 [64])

3.6. Użyteczności stanów zdrowia

W ramach dostosowania modelu opracowanego przez podmiot odpowiedzialny do warunków polskich, zgodnie z wytycznymi AOTM [18], dokonano przeszukania systematycznej bazy MEDLINE [65]. Szczegółowy opis przeprowadzonego doszukania znajduje się w rozdziale 14.1.2. Dodatkowo uwzględniono źródła wykorzystane w oryginalnym modelu.

3.6.1. Użyteczności uwzględnione w oryginalnym modelu

Użyteczności związane z poziomem spożycia alkoholu

W badaniach ESENSE1, ESENSE2 oraz SENSE oceniono jakość życia pacjentów przy użyciu kwestionariuszy EQ-5D i SF-36. W modelu wykorzystano wyniki kwestionariusza EQ5D. Dane zostały

zebrane na początku badania, po 12 tygodniach i po 24 tygodniach w badaniach ESENSE1 i ESENSE2, [REDACTED].

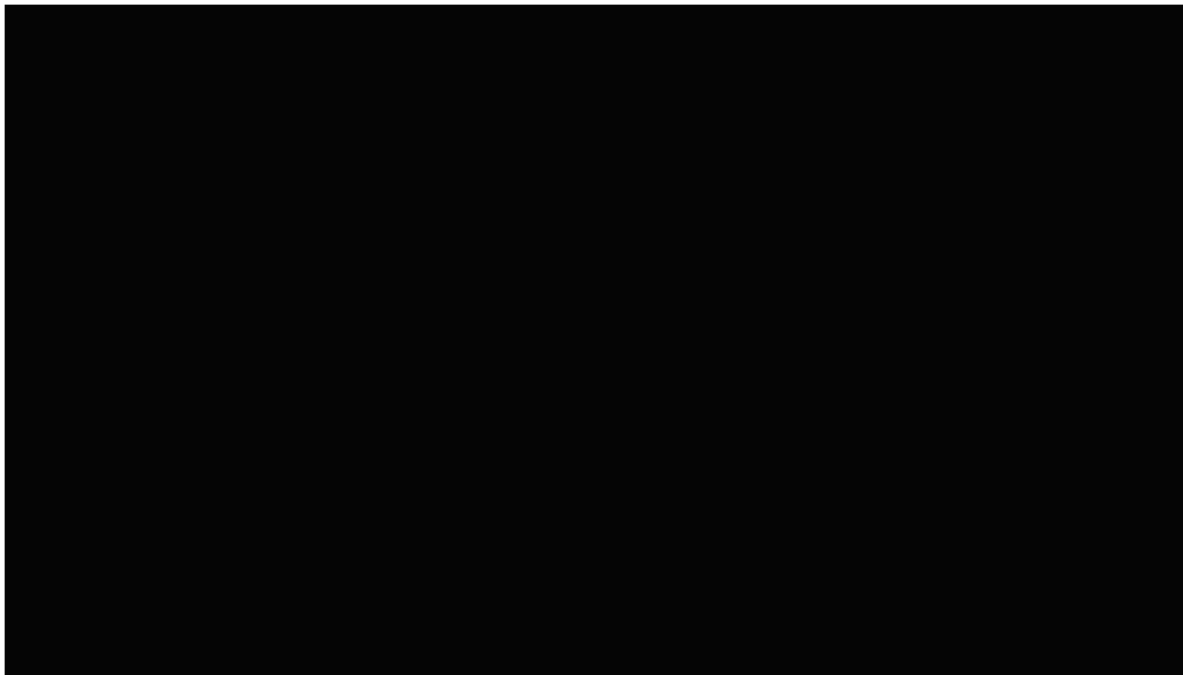
Użyteczności z tych trzech badań zostały skompilowane i wykorzystane na potrzeby analizy. Łącznie uzyskano dwa zestawy użyteczności dla stanów związanych ze spożyciem alkoholu (Tabela 40). Pierwszy zestaw stanowiły wartości uzyskane z badań ESENSE1, ESENSE2 oraz SENSE. Uwzględniono łącznie stany abstynencja i niskie ryzyko oraz wysokie i bardzo wysokie ryzyko ze względu na niewielkie różnice w użytecznościach między nimi. Drugi zestaw został wyznaczony na podstawie powierzchni między krzywymi użyteczności dla grup nalmefenu i placebo, przy wykorzystaniu danych ze wszystkich okresów pomiaru użyteczności, reprezentując w ten sposób zysk QALY w ciągu roku dla każdego ramienia. Powierzchnia między krzywymi reprezentuje średnią różnicę efektów między porównywanymi interwencjami w pierwszym roku leczenia (Wykres 1).

Tabela 40.
Użyteczności według DRL

DRL	ESENSE1, ESENSE2, SENSE – pole między krzywymi	ESENSE1, ESENSE2, SENSE
Bardzo wysokie ryzyko		[REDACTED]
Wysokie ryzyko		[REDACTED]
Umiarkowane ryzyko	[REDACTED]	[REDACTED]
Niskie ryzyko		[REDACTED]
Abstynencja		[REDACTED]

a) różnica QALY między nalmefenem i komparatorem w pierwszym roku leczenia

Wykres 1.
Krzywe średniej użyteczności dla nalmefenu i interwencji psychospołecznej w pierwszym roku leczenia (badania ESENSE1, ESENSE2, SENSE)



W analizie podstawowej dla pierwszego roku wykorzystano pole powierzchni pod krzywą do wyznaczenia użyteczności. Taka metoda wydaje się najlepiej odzwierciedlać zysk QALY między porównywanymi interwencjami. Dla kolejnych lat przyjęto średnie użyteczności z badań ESENSE1, ESENSE2 i SENSE.

Użyteczności związane z powikłaniami

Użyteczności związane z powikłaniami spowodowanymi spożyciem alkoholu zostały wyznaczone na podstawie *Sheffield Alcohol Policy Model version 2.0* (Sheffield University 2009) [59] z wyjątkiem użyteczności dla infekcji dolnych dróg oddechowych, dla których przyjęto użyteczność z badania Sisk 2003 [66].

Użyteczności wykorzystane w modelu Sheffield uzyskano z jednego źródła, *Health Outcomes Data Repository* (HODaR) 2008, w celu uniknięcia zróżnicowania między badaniami. Dane z HODaR zostały uzyskane z kwestionariusza EQ-5D.

Dane w modelu Sheffield zostały zebrane przez *Cardiff & Vale NHS Hospital Trust* służący lokalnej populacji 424 000 osób i dostarczający specjalistycznej opieki medycznej całej Walii. Pacjenci wypisywani ze szpitala wypełnili kwestionariusz EQ-5D 6 tygodni po wypisie. Zbierano dane demograficzne, oraz dotyczące jakości życia (EQ-5D) i diagnozy (ICD-10). Średnia wartość użyteczności została wyznaczona dla każdej diagnozy i dostosowana do wieku z wykorzystaniem procentowych przyrostów/ubytków dla użyteczności w ogólnej populacji.

Wiarygodności danym zebranych w modelu Sheffield dodaje fakt, że model ten został wykonany dla NICE i został wykorzystany w wytycznych 24 - *Alcohol-use disorders: preventing the development of hazardous and harmful drinking* (NICE 2010 [67]).

W przypadku wystąpienia powikłań, w analizie nie zmniejszono dodatkowo użyteczności w związku z poziomem spożycia alkoholu. Uzyskane wartości przedstawiono w kolejnych tabelach (Tabela 41, Tabela 42).

Tabela 41.
Użyteczności dla ciężkich powikłań związanych ze spożyciem alkoholu

Zdarzenie	Analiza podstawowa
Choroba niedokrwienna serca	0,643
Udar niedokrwienny	0,564
Udar krwotoczny	0,657
Marskość wątroby	0,494
Zapalenie trzustki	0,447

Tabela 42.
Użyteczności dla krótkotrwałych powikłań związanych ze spożyciem alkoholu

Zdarzenie	Analiza podstawowa
Infekcje dolnych dróg oddechowych	0,200 ^a
Wypadki transportowe	0,598
Inne wypadki	0,592 ^b

a) użyteczność dla szpitalnego ostrego epizodu infekcji dolnych dróg oddechowych; b) użyteczność obliczono jako średnia wartość dla stanów uwzględnionych w modelu Sheffield dotyczących innych wypadków ważoną liczbą przyjęć do szpitali w Anglii w roku 2010-11 (por. rozdz. 14.6)

Przyjęto, że zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie terapii nie powodują spadku użyteczności.

3.6.2. Publikacje odnalezione w wyniku przeglądu systematycznego

W wyniku przeszukania systematycznego bazy MEDLINE odnaleziono 293 publikacje, z czego do analizy włączono 9 tytułów (3 dotyczące użyteczności związanych z poziomem spożycia alkoholu oraz 6 dotyczących użyteczności związanych z powikłaniami). Szczegółowy opis strategii wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 14.1.2.

Użyteczności związane z poziomem spożycia alkoholu

Odnaleziono 3 publikacje dotyczące jakości życia pacjentów związanej z poziomem spożycia alkoholu (Maheswaran 2013 [68], Saarni 2008 [69], Essex 2013 [70]).

W pracy Maheswaran 2013 opisano wyniki badania ankietowego Health Survey for England przeprowadzonego w 2008 roku na grupie 14 117 uczestników w Anglii. Ankietowani wypełniali kwestionariusz EQ-5D. Celem badania była ocena jakości życia związanej z głównymi behawioralnymi czynnikami ryzyka (np. spożyciem alkoholu, paleniem, czy poziomem BMI).

W publikacji Saarni 2008 oceniano jakość życia związaną z poziomem spożycia alkoholu. Przeanalizowano 5 871 osób przy użyciu kwestionariuszy 15D i EQ-5D. Badanie przeprowadzono w Finlandii.

W badaniu Essex 2013 przeanalizowano zależność między poziomem spożycia alkoholu, a oceną jakości życia wyrażoną za pomocą kwestionariusza EQ-5D. Jakość życia analizowano w okresie 12 miesięcy w porównaniu ze zmianami w ilości spożywanego alkoholu. Dane pochodzą z internetowego badania randomizowanego włączającego osoby pijące ryzykownie lub szkodliwie. Badanie to składało się z trzech etapów: pilotażowego (3 746 uczestników), głównego (2 652 uczestników) i przedłużenia badania głównego (1 537 uczestników). Większość uczestników stanowili obywatele brytyjscy, jednak ok. 12% pochodziło z 70 innych krajów.

Wyniki odnalezionych badań przedstawiono w kolejnych tabelach (Tabela 43, Tabela 44, Tabela 45). W badaniach Saarni 2008 i Maheswaran 2013, inaczej niż w Essex 2013 oraz w badaniach RCT,

jakość życia abstynentów była niższa niż osób pijących. Różnice między badaniami wynikają najprawdopodobniej z różnic między uwzględnionymi populacjami. W badaniach Saarni 2008 i Maheswaran 2013 uwzględniono ogólną populację, gdzie grupę osób pijących w dużej części stanowią osoby nieuzależnione, które spożywają alkohol dla poprawy samopoczucia lub lepszej zabawy podczas spotkań towarzyskich. Styl życia tej grupy może przekładać się na wyższą jakość życia w porównaniu z osobami nigdy nie pijącymi. W przypadku osób uzależnionych (jak w badaniach RCT) lub z zaburzeniami związanymi z alkoholem (jak w Essex 2013) pacjenci odczuwają niższą jakość życia z powodu alkoholu i dążą do jej poprawy poprzez zmniejszenie spożycia, stąd w tych populacjach wyższe spożycie wiąże się ze spadkiem jakości życia.

Ponadto osoby, które przestały pić wykazują znacząco niższą użyteczność zarówno od osób pijących, jak i od osób nigdy nie pijących. Prawdopodobnie wynika to z występowania w tej grupie osób zmuszonych do zaprzestania spożycia alkoholu ze względu na poważne problemy zdrowotne, jak również osób po detoksykacji. Jakość życia takich pacjentów jest znacząco niższa ze względu na współistniejące problemy zdrowotne.

W odnalezionych badaniach nie raportowano użyteczności dla poziomów spożycia zgodnych z kryteriami WHO, w każdym z badań uwzględniono inne grupy pijących. Ponadto, jak opisano wyżej, występowały różnice między populacjami pacjentów uwzględnionych w badaniach. Publikacje odnalezione w wyniku przeszukania uwzględniają pacjentów spożywających alkohol, jednak obejmują nie tylko pacjentów uzależnionych.

W analizie uwzględniono wyniki raportowane w badaniach RCT jako zgodne z populacją docelową niniejszej analizy.

Tabela 43.
Użyteczności z badania Essex 2012

Tygodniowe spożycie		Użyteczność
Mężczyźni	Kobiety	
<28 g	<20 g	0,88
28-80 g	20-55 g	0,87
>80 g	>55 g	0,80

Tabela 44.
Użyteczności z badania Saarni 2008

Mężczyźni		Kobiety	
Tygodniowe spożycie	Użyteczność	Tygodniowe spożycie	Użyteczność
Abstynenci (nigdy nie pijący)	0,851	Abstynenci (nigdy nie pijący)	0,843
Abstynenci (byli pijący)	0,782	Abstynenci (byli pijący)	0,780
0,1-1,0 g	0,877	0,1-1,0 g	0,864
1,1-3,4 g	0,909	1,1-2,3 g	0,880

Mężczyźni		Kobiety	
Tygodniowe spożycie	Użyteczność	Tygodniowe spożycie	Użyteczność
3,6-7,0 g	0,894	2,4-3,4 g	0,890
7,1-10,4 g	0,896	3,6-5,6 g	0,905
10,6-15,0 g	0,893	5,7-8,7 g	0,884
15,1-20,9 g	0,909	8,9-16,7 g	0,878
21,1-32,6 g	0,902	16,9-24,7 g	0,897
32,7-49,7 g	0,883	>24,7 g	0,868
>49,7 g	0,866		

Tabela 45.
Użyteczności z badania Maheswaran 2013

Tygodniowe spożycie		Użyteczność
Mężczyźni	Kobiety	
Abstynenci (nigdy nie pijący)	Abstynenci (nigdy nie pijący)	0,818
Abstynenci (byli pijący)	Abstynenci (byli pijący)	0,70
<4 jednostki	<3 jednostki	0,857
4-8 jednostki	3-6 jednostki	0,887
>8 jednostki	>6 jednostki	0,897

Użyteczności związane z powikłaniami

Odnaleziono 6 publikacji dotyczących jakości życia pacjentów związanej z powikłaniami.

Badanie Spiraki 2008 [71] dotyczyło 104 pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i 49 pacjentów z niewydolnością serca przyjętych na oddział kardiologiczny w jednym z greckich szpitali. Pomiarów użyteczności wykonano przy pomocy kwestionariusza EQ-5D trzykrotnie: przy przyjęciu, przy wypisie i miesiąc po wypisie.

W badaniu Naess 2012 [72] przeanalizowano jakość życia 328 pacjentów po udarze niedokrwiennym przyjętych do jednego z norweskich szpitali. Pacjenci wypełniali kwestionariusz EQ-5D nie wcześniej niż 6 miesięcy po wystąpieniu udaru.

Praca Haacke 2005 [73] dotyczyła jakości życia pacjentów przyjętych do jednego z niemieckich szpitali z powodu udaru niedokrwiennego, udaru krwotocznego lub przemijającego ataku niedokrwiennego. Jakość życia oceniano przy pomocy kwestionariusza EQ-5D. Badanie objęło 77 pacjentów (5 z udarem krwotocznym, 54 z udarem niedokrwiennym i 18 z przemijającym atakiem niedokrwiennym).

W badaniu Pickard 2004 [74] porównano wyniki dotyczące oceny jakości życia z kwestionariuszy EQ-5D wypełnionych przez pacjentów i ich opiekunów. Wyniki zostały zebrane przed wypisem ze szpitala oraz trzykrotnie w ciągu kolejnych 6 miesięcy. Liczba przeanalizowanych chorych wyniosła od 124 przed wypisem do 95 po 6 miesiącach.

W badaniu De Smedt 2012 [75] przedstawiono wyniki badania EUROASPIRE III dotyczące użyteczności osób z chorobą niedokrwienną serca. Celem badania EUROASPIRE III była ocena stosowania rekomendacji dotyczących prewencji chorób układu krążenia w codziennej praktyce klinicznej. Badanie objęło 8745 osób z 22 krajów europejskich, w tym z Polski. Badania z wykorzystaniem EQ-5D oraz EQ-VAS zostały przeprowadzone wśród chorych w okresie co najmniej 6 miesięcy i nie później niż 3 lat od przyjęcia do szpitala.

Badanie Barnes 2006 [76] objęło uczestników wypadków drogowych przyjętych do szpitala w Wielkiej Brytanii. Uczestnicy badania oceniali jakość życia przy pomocy kwestionariusza EQ-5D w okresie od wypadku do 12 miesięcy po wypadku. Badanie objęło 38 osób, z czego większość stanowili kierowcy samochodów, motocykliści i piesi.

Wyniki odnalezionych badań przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 46).

Tabela 46.
Użyteczności związane z powikłaniami – wyniki przeglądu systematycznego

Badanie	Zdarzenie	Użyteczność				Model Sheffield
		przy przyjęciu	przy wypisie	miesiąc po wypisie		
Spiraki 2008 [71]	Choroba niedokrwienna serca	0,618	0,705	0,718		0,643
Naess 2012 [72]	Udar niedokrwienny		0,7			0,564
Haacke 2005 [73]	Udar niedokrwienny		0,68			0,564
	Udar krwotoczny		0,74			0,657
Pickard 2004 [74]	Udar niedokrwienny	przy przyjęciu	1 miesiąc po przyjęciu	3 miesiące po przyjęciu	6 miesiąc po przyjęciu	0,564
		0,31	0,55	0,61	0,62	
De Smedt 2012 [75]	Choroba niedokrwienna serca		0,76 (Polska – 0,73)			0,643
Barnes 2006 [76]	Wypadki drogowe		0,72 (po 12 miesiącach)			0,598

W analizie przyjęto użyteczności z modelu Sheffield ze względu na to, że raportowano w niej użyteczności dla niemal wszystkich zdarzeń (oprócz infekcji dolnych dróg oddechowych), co pozwala uniknąć różnic wynikających ze zróżnicowania między badaniami dotyczącego populacji lub metodyki. Użyteczność dla infekcji dolnych dróg oddechowych przyjęto na podstawie badania Sisk 2003.

3.6.3. Podsumowanie

Zestawienie użyteczności przyjętych w analizie podstawowej przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 47, Tabela 48).

Tabela 47.
Użyteczności według poziomu picia – dane przyjęte w analizie

DRL	Analiza podstawowa		Analiza wrażliwości – cały horyzont analizy
	Pierwszy rok – powierzchnia między krzywymi	Kolejne lata	
Bardzo wysokie ryzyko		■	■
Wysokie ryzyko		■	■
Umiarkowane ryzyko	■	■	■
Niskie ryzyko		■	■
Abstynencja			

a) różnica QALY między nalmefenem i komparatorem w pierwszym roku leczenia

Tabela 48.
Użyteczności dla powikłań związanych ze spożyciem alkoholu – dane przyjęte w analizie

Zdarzenie	Analiza podstawowa
Choroba niedokrwienna serca	0,643
Udar niedokrwienny	0,564
Udar krwotoczny	0,657
Marskość wątroby	0,494
Zapalenie trzustki	0,447
Infekcje dolnych dróg oddechowych	0,200
Wypadki transportowe	0,598
Inne wypadki	0,592

4. CHARAKTERYSTYKA MODELU

4.1. Faza krótka

Faza krótka uwzględnia pięć stanów opisujących poziomy ryzyka szkód (Tabela 49). Prawdopodobieństwa przejść między tymi stanami w miesięcznych cyklach określono na podstawie badań randomizowanych oceniających nalmefen, szczegółowe wartości tych parametrów przedstawiono w rozdziale 14.2.

Tabela 49.
Poziomy ryzyka szkód (DRL) według WHO

DRL	Całkowite spożycie (g/dzień)	
	Mężczyźni	Kobiety
Bardzo wysokie ryzyko	> 100	> 60
Wysokie ryzyko	> 60-100	> 40-60
Umiarkowane ryzyko	> 40-60	> 20-40
Niskie ryzyko	1-40	1-20
Abstynenci	0	0

4.2. Faza długa

Po początkowych 12 miesiącach symulacji (faza krótka) pacjenci przechodzą do jednego z trzech stanów:

- kontrolowane spożycie – abstynenci oraz pacjenci ze spożyciem o niskim poziomie ryzyka – grupa niekontynuująca leczenia,
- umiarkowany poziom ryzyka szkód – grupa odpowiadająca na leczenie, jednak w niewystarczającym stopniu, aby go zaprzestać, stąd grupa ta kontynuuje leczenie,
- wysoki i bardzo wysoki poziom ryzyka szkód – grupa niekontynuująca leczenia ze względu na brak odpowiedzi na terapię.

W modelu uwzględniono możliwość powrotu do ryzykownego spożywania alkoholu wśród pacjentów z kontrolowanym spożyciem. Tacy pacjenci otrzymują leczenie (wracają do fazy krótkiej modelu) tym samym schematem, który stosowali wcześniej. Pacjenci, u których nastąpił nawrót zostają rozdzieleni pomiędzy stany fazy krótkiej według takich samych proporcji jak rozkład początkowy. Prawdopodobieństwa przejść między stanami dla pacjentów z nawrotem są takie same jak bazowe prawdopodobieństwa.

Pacjenci o umiarkowanym poziomie ryzyka szkód mają możliwość przejścia do stanu kontrolowanego spożycia, wysokiego i bardzo wysokiego poziomu ryzyka szkód lub pozostania w tym samym stanie. Pacjenci o wysokim i bardzo wysokim poziomie ryzyka szkód pozostają na stałe w tym stanie. Ponadto u wszystkich pacjentów mogą wystąpić powikłania (por. rozdział 4.3)

4.3. Powikłania

W modelu założono, że u pacjentów mogą wystąpić powikłania związane ze spożywaniem alkoholu. Uwzględniono ostre i przewlekłe zdarzenia i choroby, które mogą prowadzić do zwiększonej śmiertelności i dodatkowych kosztów. Ryzyko wystąpienia takich zdarzeń jest związane z poziomem DRL. Zdarzenia takie zostały uwzględnione w modelu, gdyż generują znaczące koszty dla płatnika publicznego oraz ze względu na mocne dowody naukowe potwierdzające związek spożycia alkoholu i wystąpienia tych zdarzeń. Ponadto, występowanie takich zdarzeń u pacjentów spożywających alkohol zostało potwierdzone przez klinicznych i epidemiologicznych ekspertów oraz dowody naukowe przedstawione w literaturze. Uwzględnione powikłania przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 50).

Tabela 50.
Powikłania uwzględnione w modelu

Typ	Zdarzenie
Poważne zdarzenia	Choroba niedokrwienna serca
	Udar krwotoczny
	Udar niedokrwienny
	Marskość wątroby
	Zapalenie trzustki
Krótkotrwałe zdarzenia	Infekcje dolnych dróg oddechowych
	Wypadki transportowe
	Inne wypadki

Jeżeli pacjent doświadcza poważnego zdarzenia, wówczas opuszcza stan związany z poziomem ryzyka szkód, przechodzi do odpowiedniego stanu związanego z danym zdarzeniem i pozostaje w nim do końca analizy (lub przechodzi do stanu „zgon”). Dla takich pacjentów naliczane są koszty i QALY związane z powikłaniem, natomiast pomijane są koszty związane z poziomem spożycia alkoholu. Jest to związane z tym, że koszty oraz ubytek QALY związane z powikłaniem będą wyższe niż te związane ze spożyciem alkoholu. Ponadto, prawdopodobne jest, że pacjenci, którzy doświadczą poważnego zdarzenia ograniczą spożycie alkoholu. Pacjenci mogą doświadczyć co najwyżej jednego poważnego zdarzenia, co jest założeniem konserwatywnym i powoduje niedoszacowanie oszczędności związanych ze stosowaniem nalmefenu.

Zdarzenia tymczasowe są modelowane przy pomocy stanów tunelowych. W takich stanach pacjentom naliczane są koszty oraz ubytki QALY związane zarówno ze zdarzeniem, jak i ze spożyciem alkoholu.

Jeśli pacjent przeżyje, wówczas nie ponosi żadnych długotrwałych konsekwencji wystąpienia zdarzenia (dot. tylko tymczasowych zdarzeń). Stany tunelowe trwają 1 miesiąc.

Pacjenci mogą ponadto z dowolnego stanu przejść do stanu zgonu.

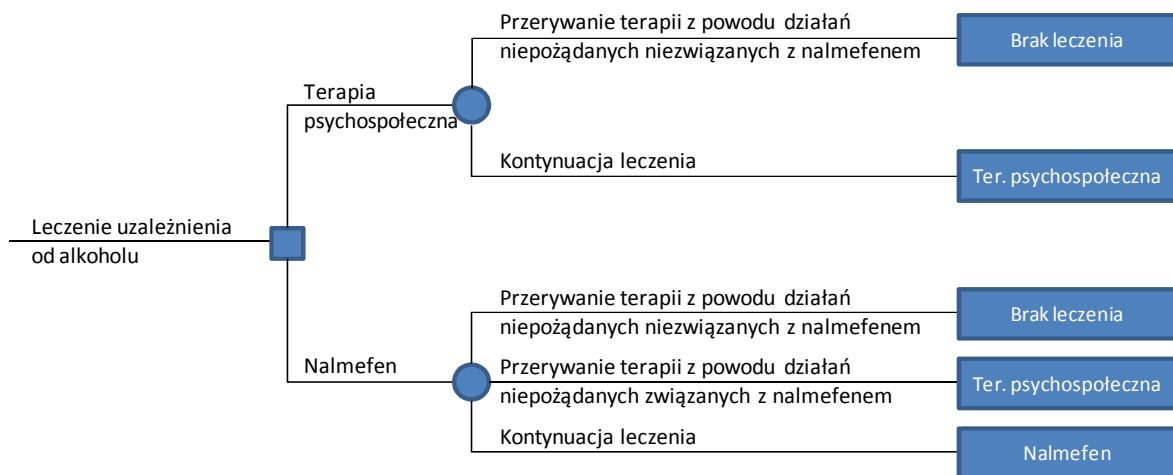
4.4. Przerwanie terapii

W modelu uwzględniono ryzyko przerywania terapii z powodu działań niepożądanych nalmefenu oraz z innych powodów.

- Pacjenci leczeni nalmefenem, którzy przerywają terapię z powodu działań niepożądanych leku, kontynuują interwencję psychospołeczną, rozpoczynając je w tym samym stanie, w którym znajdują się w momencie przerywania terapii nalmefenem.
- Pacjenci, którzy przerywają terapię z innych powodów, leczeni nalmefenem jak również leczeni tylko interwencją psychospołeczną, nie są poddawani żadnemu leczeniu i przechodzą do stanu, w którym znajdowali się na początku analizy. Jest to założenie konserwatywne nieuwzględniające potencjalnych korzyści z leczenia przed przerywaniem terapii.

Schemat modelowania przerywania terapii przedstawiono poniżej (Rysunek 2).

Rysunek 2.
Modelowanie przerywania terapii



5. WYNIKI

5.1. Analiza kosztów-konsekwencji

Zgodnie z wymaganiami określonymi we właściwym rozporządzeniu Ministra Zdrowia [77] w analizie podstawowej przedstawić należy zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych zastosowania analizowanej interwencji i jej komparatorów. Wyniki zdrowotne zastosowania poszczególnych terapii w leczeniu uzależnienia od alkoholu przedstawione zostały w rozdziale 5.2, natomiast koszty zastosowania tych terapii – w rozdziale 5.3.

5.2. Wyniki oceny klinicznej

Terapia nalmefenem w połączeniu z interwencją psychospołeczną prowadzi do zmniejszenia występowania powikłań i zgonów z nimi związanych w porównaniu do interwencji psychospołecznej (Tabela 51). Dodatkowo, terapia nalmefenem skutkuje większą redukcją poziomu spożycia alkoholu i zmniejszeniem liczby osób pijących (Tabela 52, Wykres 2, Wykres 3, Wykres 4, Wykres 5)

Tabela 51.
Odsetki pacjentów hospitalizowanych z powodu powikłań

Zdarzenie	Nalmefen + interwencja psychospołeczna	Interwencja psychospołeczna	Redukcja ryzyka
Choroba niedokrwienna serca	■	■	■
Udar niedokrwienny	■	■	■
Udar krwotoczny	■	■	■
Marskość wątroby	■	■	■
Zapalenie trzustki	■	■	■
Infekcje dolnych dróg oddechowych	■	■	■
Wypadki transportowe	■	■	■
Inne wypadki	■	■	■
Zgony z powodu poważnych zdarzeń	■	■	■
Zgony z powodu tymczasowych zdarzeń	■	■	■

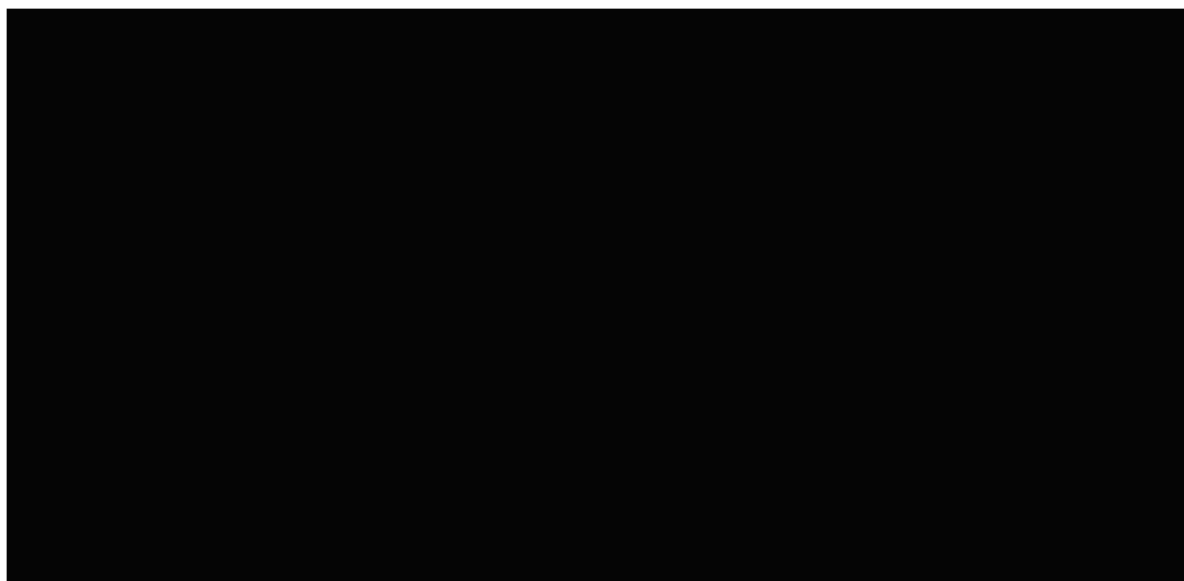
Tabela 52.
Poziom spożycia alkoholu po 5 latach leczenia

Poziom spożycia	Nalmefen + interwencja psychospołeczna	Interwencja psychospołeczna
Wysoki i bardzo wysokie ryzyko	■	■
Umiarkowane ryzyko	■	■
Kontrolowane spożycie	■	■

Wykres 2.
Poziom spożycia alkoholu w pierwszym roku leczenia – interwencja psychospołeczna



Wykres 3.
Poziom spożycia alkoholu w pierwszym roku leczenia – nalmefen + interwencja psychospołeczna



Wykres 4.
Poziom spożycia alkoholu w kolejnych latach leczenia – interwencja psychospołeczna



Wykres 5.
Poziom spożycia alkoholu w kolejnych latach leczenia – nalmefen + interwencja psychospołeczna



Oszacowana w modelu średnia długość życia skorygowana jego jakością wynosi w 5-letnim horyzoncie czasowym: [redacted] dla nalmefenu oraz [redacted] dla interwencji psychospołecznej. Różnica pomiędzy interwencjami wyniosła [redacted]

Zestawienie wyników oceny klinicznej porównania nalmefenu z interwencją psychospołeczną przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 53).

Tabela 53.
Wyniki oceny klinicznej

	Nalmefen + interwencja psychospołeczna	Interwencja psychospołeczna	Nalmefen + interwencja psychospołeczna vs interwencja psychospołeczna
QALY	■	■	■
LY	■	■	■

5.3. Wyniki oceny ekonomicznej

5.3.1. Perspektywa płatnika publicznego

■
■
■

Tabela 54.
Wyniki analizy kosztów – perspektywa płatnika publicznego

Kategoria	Nalmefen + interwencja psychospołeczna	Interwencja psychospołeczna	Nalmefen + interwencja psychospołeczna vs interwencja psychospołeczna
Nalmefen	■	■	■
Terapia psychospołeczna	■	■	■
Koszty powikłań	■	■	■
Koszty całkowite	■	■	■

■
■
■
■
■

Tabela 55.
Wyniki inkrementalne – perspektywa płatnika publicznego

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

5.3.2. Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów

[Redacted text]

Tabela 56.
Wyniki analizy kosztów – perspektywa płatnika publicznego i pacjentów

Kategoria	Nalmefen + interwencja psychospołeczna	Interwencja psychospołeczna	Nalmefen + interwencja psychospołeczna vs interwencja psychospołeczna
Nalmefen	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Interwencja psychospołeczna	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Koszty powikłań	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Koszty całkowite	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

Tabela 57.
Wyniki inkrementalne – perspektywa płatnika publicznego i pacjentów

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

5.3.3. Perspektywa społeczna

[Redacted text]

Tabela 58.
Wyniki analizy kosztów – perspektywa społeczna

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

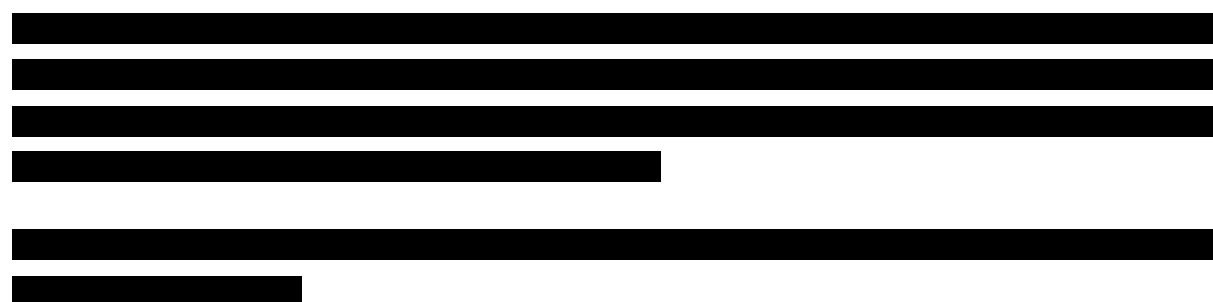


Tabela 59.
Wyniki inkrementalne – perspektywa społeczna

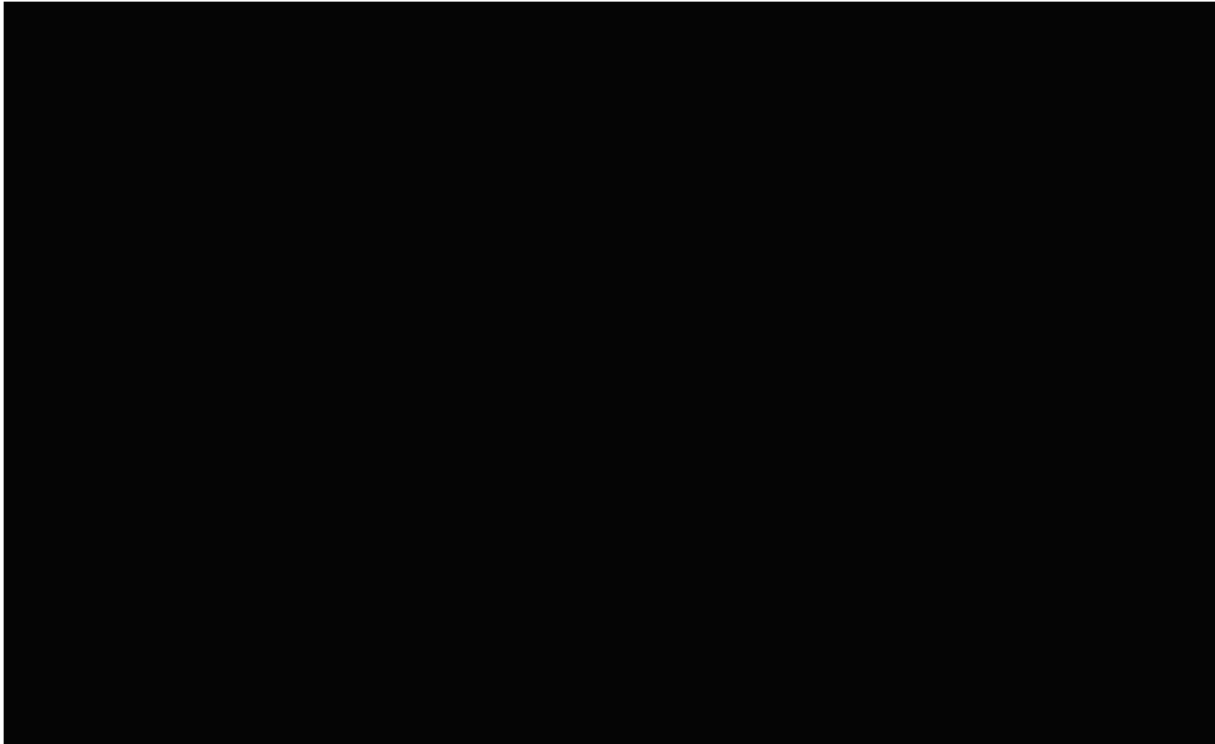
Kategoria	Nalmefen + interwencja psychospołeczna vs interwencja psychospołeczna
ICUR	██████
Cena progowa (cena zbytu netto) za opakowanie	██████
Cena progowa (cena zbytu netto) za tabletkę	██████

5.3.4. Probabilistyczna analiza wrażliwości

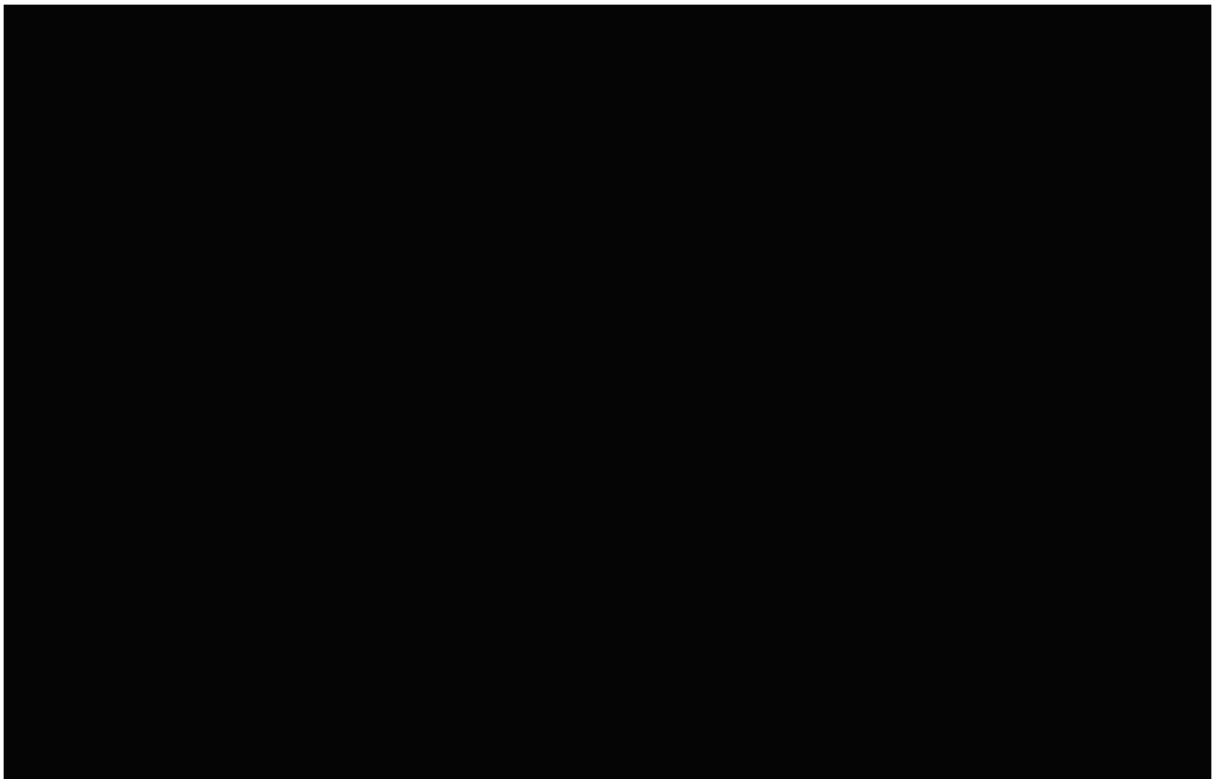
Perspektywa płatnika publicznego

Dla porównania terapii nalmefenem z interwencją psychospołeczną ██████ wyników symulacji znajduje się poniżej progu opłacalności (Wykres 6, Wykres 7). Ponadto ██████ wyników znalazło się w pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia nalmefenem jest droższa i bardziej skuteczna od interwencji psychospołecznej.

Wykres 6.
Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego



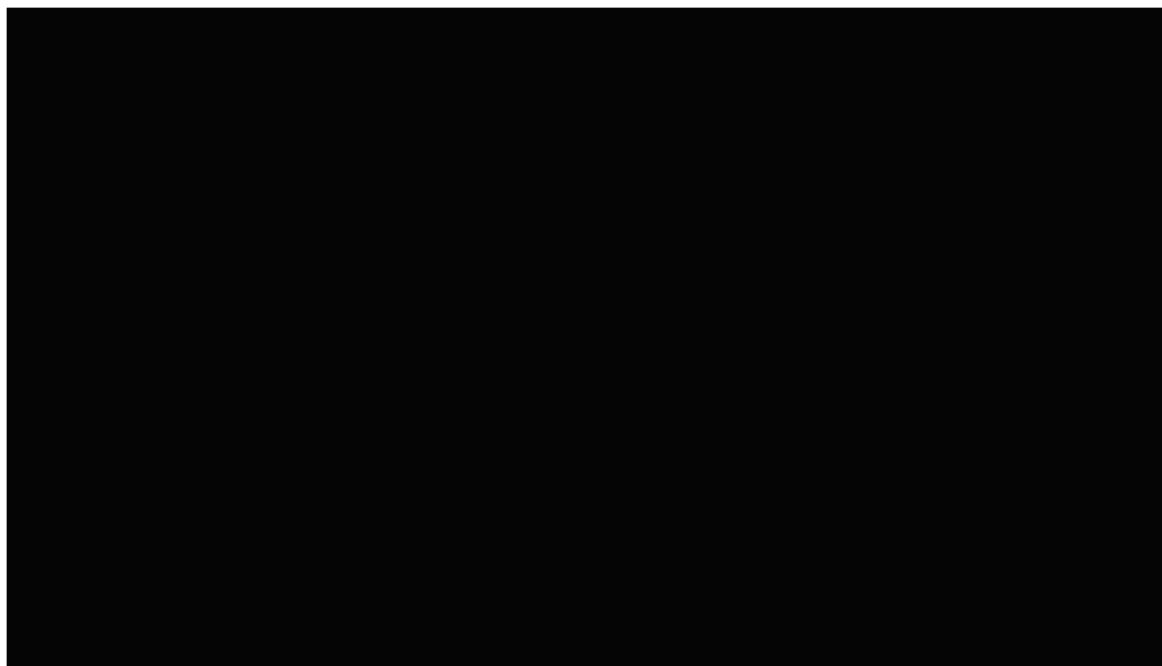
Wykres 7.
Krzywa opłacalności względem QALY – perspektywa płatnika publicznego



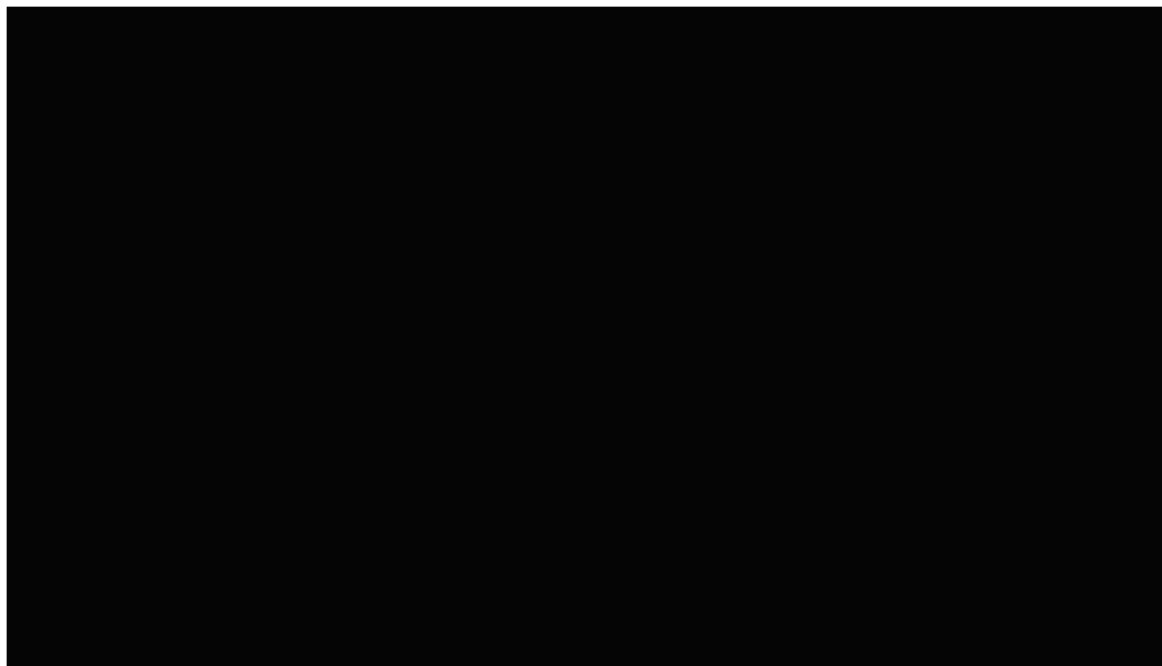
Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów

Dla porównania terapii nalmefenem z interwencją psychospołeczną [REDACTED] wyników symulacji znajduje się poniżej progu opłacalności (Wykres 8, Wykres 9). Ponadto [REDACTED] wyników znalazło się w pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia nalmefenem jest droższa i bardziej skuteczna od interwencji psychospołecznej.

Wykres 8.
Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego i pacjentów



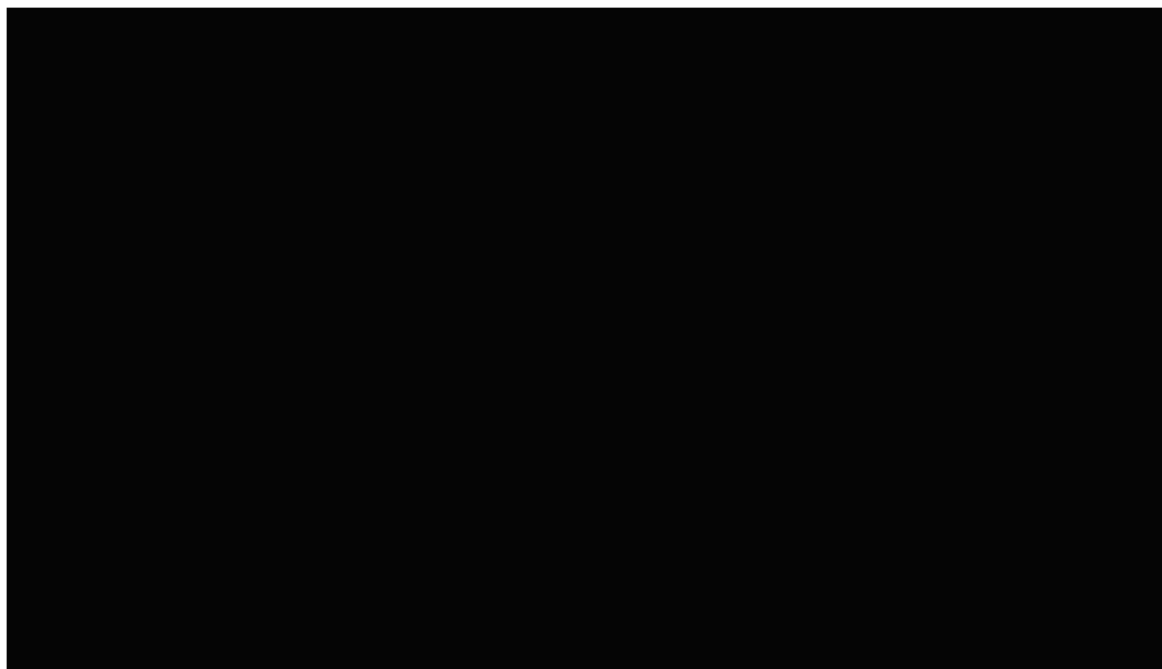
Wykres 9.
Krzywa opłacalności względem QALY – perspektywa płatnika publicznego i pacjentów



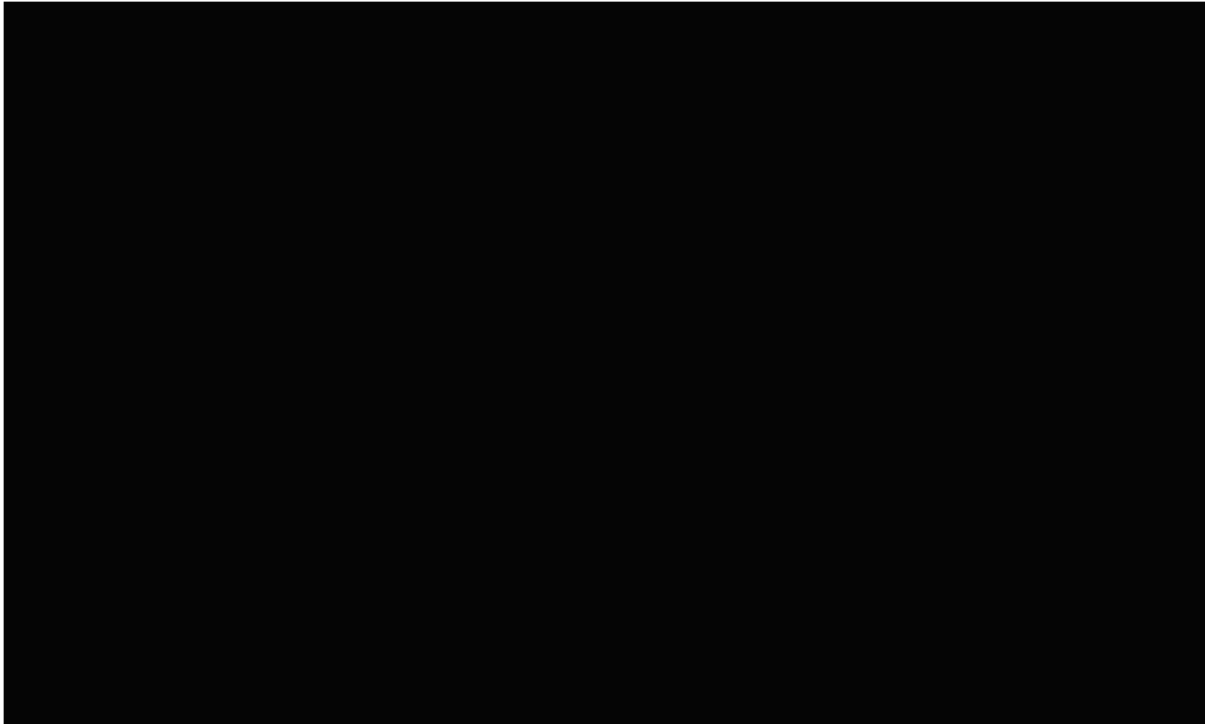
Perspektywa społeczna

Dla porównania terapii nalmefenem z interwencją psychospołeczną [REDACTED] wyników symulacji znajduje się poniżej progu opłacalności (Wykres 10, Wykres 11). Ponadto [REDACTED] wyników znalazło się w czwartej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia nalmefenem jest tańsza i bardziej skuteczna od interwencji psychospołecznej.

Wykres 10.
Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego i pacjentów



Wykres 11.
Krzywa opłacalności względem QALY – perspektywa płatnika publicznego i pacjentów



6. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

6.1. Scenariusze analizy wrażliwości

Poniżej przedstawiono zestawienie wartości parametrów rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości wraz z uzasadnieniem zakresów zmienności.

Tabela 60.
Scenariusze uwzględnione w jednokierunkowej analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
1a		5% dla kosztów i 5% dla efektów zdrowotnych	
1b	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	Zgodnie z wytycznymi AOTM [18] Szczegóły przedstawiono w rozdz. 2.9
1c		5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	
2	Użyteczności związane z poziomem spożycia alkoholu (Tabela 47)	Wartości dla poszczególnych poziomów spożycia (Tabela 47)	W analizie podstawowej przyjęto użyteczność jako pole powierzchni między krzywymi dla porównywanych interwencji uwzględniając w ten sposób różnice w jakości życia zależne od stosowanej terapii, nie uwzględniono jednak różnic związanych z poziomem spożycia a alkoholu. Alternatywny zestaw użyteczności uwzględnia różnice w jakości życia pacjentów w zależności od poziomu spożycia alkoholu (pomija jednak różnice związane ze stosowaną terapią)
3a		Minimalne wartości (Tabela 20)	Odnaleziono kilka źródeł danych pozwalających oszacować chorobowość szpitalną związaną z konkretnymi powikłaniami opisanymi kodami ICD-10. W ramach analizy podstawowej uwzględniono dane WHO jako najbardziej spójne z podstawowym źródłem (NIZP-PZH). W celu zbadania potencjalnych różnic związanych z przyjęciem danych z innych źródeł, w ramach analizy wrażliwości przyjęto minimum i maksimum zakresu zmienności
3b		Maksymalne wartości (Tabela 20)	
3c	Występowanie powikłań – źródła danych (Tabela 19)	Alternatywne dane dla „innych wypadków” (Tabela 20)	
4	Horyzont czasowy (5 lat)	1 rok	1 rok odpowiada okresowi obserwacji w badaniach randomizowanych
5	Występowanie powikłań (uwzględnione)	Nieuwzględnione	W podstawowej analizie uwzględniono zmniejszenie częstości występowania powikłań wynikające ze zmniejszenia spożycia a alkoholu (ryzyka szkód związanych ze spożywaniem a alkoholu). Ponieważ efekty te mogą ujawniać się w okresie dłuższym niż ten objęty modelowaniem w niniejszej analizie, w analizie wrażliwości wyznaczono wyniki bez uwzględniania powikłań.

6.2. Wyniki

6.2.1. Perspektywa płatnika publicznego

Tabela 61.
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego

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

6.2.2. Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów

Tabela 62.
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego i pacjentów

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

6.2.3. Perspektywa społeczna

Tabela 63.
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – perspektywa społeczna

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

6.2.4. Analiza dla rocznego horyzontu czasowego

Przyjęty w analizie 5-letni horyzont czasowy pozwala na uwzględnienie długotrwałych efektów związanych z terapią, jednak ze względu na krótszy horyzont czasowy badań RCT dla nalmefenu (0,5 – 1 roku) modelowanie w horyzoncie 5 lat wymaga ekstrapolacji wyników. Z tego względu przeprowadzono dodatkowo analizę w rocznym horyzoncie czasowym, w celu określenia opłacalności stosowania nalmefenu w horyzoncie zgodnym z badaniami klinicznymi. Wyniki analizy przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 64).

■
■
■
■
■

Tabela 64.
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – roczny horyzont czasowy

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

6.2.5. Wpływ uwzględnienia powikłań na wyniki

W oryginalnym modelu uwzględniono jedynie powikłania, których związek ze spożyciem alkoholu został udowodniony w publikacjach naukowych i generują znaczące koszty dla płatnika w 5-letnim horyzoncie czasowym. Występowanie tych powikłań oszacowane zostało na podstawie wyników opublikowanych metaanaliz przedstawiających zależność między poziomem spożycia alkoholu, a występowaniem powikłań. W ramach oryginalnego modelu wyznaczono równania ryzyk względnych, które następnie zaimplementowano w modelu.

W celu określenia wpływu uwzględnienia zdarzeń niepożądanych na wyniki przeprowadzono analizę scenariusza, w którym nie uwzględniono powikłań związanych ze spożyciem alkoholu oraz scenariusza, w którym uwzględniono występowanie powikłań jedynie w pierwszym roku leczenia. Wyniki analiz przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 65). Brak uwzględnienia zdarzeń niepożądanych powoduje nieznaczny wzrost QALY i kosztów porównywanych interwencji oraz nieznaczny spadek inkrementalnego QALY i wzrost inkrementalnych kosztów. Założenia dotyczące wpływu terapii na występowanie zdarzeń niepożądanych nie mają istotnego wpływu na wyniki analizy.

Tabela 65.
Wyniki analizy wrażliwości – występowanie powikłań

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

6.3. Podsumowanie

Podsumowanie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości przedstawiono w formie zestawienia scenariuszy optymistycznych i pesymistycznych. Scenariuszami optymistycznymi nazywano te scenariusze, w przypadku których zmiana współczynnika ICUR kształtowała się na korzyść ocenianej interwencji (zmniejszenie ICUR lub dominacja w przypadku przewagi efektywności nalmefenu, zwiększenie ICUR w przypadku przewagi efektywności komparatora). Analogicznie, scenariuszami pesymistycznymi nazywano te scenariusze, dla których zmiana w ICUR kształtowała się na niekorzyść ocenianej interwencji (wzrost ICUR w przypadku przewagi efektywności dla terapii nalmefenem, spadek ICUR lub dominacja komparatora w przypadku przewagi efektywności w ramieniu komparatora). Dla każdego porównania wybrano po 2 scenariusze optymistyczne i 2 scenariusze pesymistyczne, dla których wartości zmian współczynników ICUR były największe. Zestawienie wybranych scenariuszy wraz z odpowiadającymi im współczynnikami ICUR przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 70).

■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

[Redacted text block]

Tabela 66.
Podsumowanie analizy wrażliwości – wartości ICUR w wariantach optymistycznych i pesymistycznych

Scenariusz	Nalmefen + interwencja psychospołeczna vs interwencja psychospołeczna
Perspektywa NFZ	
Optymistyczny	[Redacted]
Pesymistyczny	[Redacted]
Perspektywa NFZ i pacjentów	
Optymistyczny	[Redacted]
Pesymistyczny	[Redacted]
Społeczna	
Optymistyczny	[Redacted]
Pesymistyczny	[Redacted]

7. WALIDACJA

7.1. Walidacja wewnętrzna

Walidacja wewnętrzna została przeprowadzona przez twórców dostosowywanego modelu. Wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.

7.2. Walidacja konwergencji

W ramach przeglądu analiz ekonomicznych zidentyfikowano jedną analizę (SMC 2013). Analiza ta została przeprowadzona w oparciu o ten sam model co analiza w warunkach polskich. Uzyskana w SMC 2013 różnica QALY w horyzoncie 5-letnim

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Tabela 67.
Walidacja konwergencji – porównanie wartości QALY z SMC 2013

	Analiza podstawowa	SMC 2013
Δ QALY	[REDACTED]	0,0722

7.3. Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna odnosi się do zgodności wyników uzyskanych dzięki modelowaniu z zaobserwowanymi dowodami empirycznymi. Może ona polegać na porównaniu danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami wieloletnich badań obserwacyjnych.

W chwili obecnej nie są dostępne długoterminowe wyniki badań obserwacyjnych w których celem terapeutycznym była redukcja spożycia alkoholu, wobec czego nie jest możliwe przeprowadzenie walidacji zewnętrznej.

8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona na podstawie wyników analizy efektywności klinicznej,

[REDAKTOWANE]

Uwzględnienie wpływu zmniejszenia spożycia alkoholu na konsekwencje zdrowotne i społeczne związane z jego nadużywaniem wymagają przeprowadzenia modelowania analizowanej jednostki chorobowej. W analizie ekonomicznej wykorzystano model zbudowany w celu oceny opłacalności nalmefenu, dostarczony przez Zamawiającego, który dostosowano do warunków polskich.

Dostosowany model należy do klasy modeli markowa i symuluje poziom ryzyka szkód związanych ze spożyciem alkoholu (DRL, drinking risk level) w zależności od prowadzonej terapii. Model uwzględnia ponadto zdarzenia takich jak choroby układu sercowo-naczyniowego, choroby wątroby czy wypadki, których ryzyko wystąpienia jest tym mniejsze im niższy DRL.

Model został zbudowany na podstawie badań randomizowanych oceniających nalmefen (ESENSE1, ESENSE2, SENSE). Na tej podstawie określono prawdopodobieństwa przejść w modelu, czyli odsetki pacjentów z poszczególnymi poziomami DRL w kolejnych miesiącach/latach symulacji. Dodatkowo wykorzystano dane dotyczące występowania powikłań w zależności od DRL.

Dostosowanie modelu do warunków polskich objęło wprowadzenie polskich danych kosztowych, wprowadzenie podstawowego ryzyka występowania modelowanych powikłań oraz śmiertelności w populacji polskiej. Nie ingerowano w strukturę oryginalnego modelu. Początkowe charakterystyki pacjentów (dane demograficzne, poziom spożycia alkoholu) określono na podstawie badań randomizowanych oceniających nalmefen. Prawdopodobieństwa wystąpienia powikłań określono na podstawie danych dla populacji ogólnej (Badanie chorobowości szpitalnej, dane Głównego Urzędu Statystycznego, raport Urazy i Zatrucia dla województwa śląskiego) oraz ryzyk względnych związanych z poziomem spożycia alkoholu (opublikowane metaanalizy raportujące zależności ryzyka względnego od poziomu spożycia alkoholu).

Nalmefen jest terapią stosowaną według potrzeb, zapotrzebowanie na lek osób uzależnionych od alkoholu określono na podstawie badań randomizowanych.

[REDAKTOWANE]

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ), z poszerzonej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów (współpłacenie za leki) oraz z perspektywy społecznej. Uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne związane z terapią: nalmefen ([REDACTED] interwencja psychospołeczna; koszty leczenia powikłań uwzględnionych w modelu. Wyznaczono ponadto koszty pośrednie w zależności od poziomu spożycia alkoholu (metoda kapitału ludzkiego). Koszty bezpośrednie oszacowano na podstawie obowiązujących zasad wyceny i rozliczania świadczeń medycznych w Polsce, a koszty pośrednie ustalono na podstawie danych Zakładu Ubezpieczeń Społecznych o przeciętnej liczbie zwolnień lekarskich, ryzyku względnym zwiększenia liczby zwolnień dla osób uzależnionych od alkoholu oraz danych Głównego Urzędu Statystycznego dotyczących liczby osób aktywnych zawodowo, bezrobocia i przeciętnego wynagrodzenia za pracę.

Użyteczności stanów zdrowia zależnych od spożycia alkoholu ustalono na podstawie danych z badań randomizowanych oceniających nalmefen, a użyteczności dla uwzględnionych powikłań – m.in. na podstawie raportu *Sheffield Alcohol Policy Model*. Przeprowadzono systematyczny przegląd pod kątem innych wartości użyteczności raportowanych w literaturze.

Wyniki analizy kosztów-użyteczności wyznaczono w 5-letnim horyzoncie czasowym, a zakres prezentowanych rezultatów obliczeń obejmuje częstość występowania powikłań, oczekiwane przeżycie skorygowane jakością (QALY), koszty leczenia pacjenta (z podziałem na kategorie); inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) oraz ceny progowe dla nalmefenu. Wyniki ekonomiczne dyskontowano stopą 5%, a wyniki kliniczne stopą 3,5%. Próg opłacalności przyjęto na poziomie 111 381 zł, zgodnie z obowiązującymi wymaganiami w tym zakresie.

Oceny niepewności uzyskiwanych wyników dokonano za pomocą probabilistycznej analizy wrażliwości oraz jednokierunkowych analiz wrażliwości.

Wyniki

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wnioski

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

9. OGRANICZENIA

- W celu przeprowadzenia analizy ekonomicznej dokonano adaptacji dostarczonego przez podmiot odpowiedzialny modelu. Dostosowanie analizy polegało na wprowadzeniu do oryginalnego modelu polskich danych kosztowych oraz danych dotyczących występowania powikłań w populacji ogólnej. Nie ingerowano w strukturę oryginalnego modelu. W związku z tym wszelkie ograniczenia przyjętej przez autorów oryginalnego modelu metodyki przekładają się na ograniczenia niniejszej analizy.
- Nie odnaleziono polskich danych dotyczących charakterystyk początkowych pacjentów. Z tego względu dane z badań RCT. [REDACTED]
- Prawdopodobieństwa przejść dla stanów związanych poziomem spożycia alkoholu w pierwszym roku wyznaczono na podstawie rzeczywistych zmian poziomu spożycia w badaniach RCT dla nalmefenu, natomiast w kolejnych latach ekstrapolowano wyniki badań RCT.
- Dane dotyczące dawkowania nalmefenu przyjęto na podstawie średniego dawkowania z badań RCT. Nalmefen jest podawany w razie potrzeby, zapotrzebowanie na lek może się różnić w realnej praktyce klinicznej względem tego co obserwuje się w badaniach RCT. W chwili obecnej brak jest jednak danych o zużyciu leku w praktyce klinicznej, a wykorzystane oszacowania stanowią najlepsze z dostępnych źródeł danych.
- Założono, że pacjenci mogą doświadczyć co najwyżej jednego poważnego zdarzenia. W ten sposób uniknięto konieczności szacowania warunkowych prawdopodobieństw wystąpienia powikłań przy założeniu wcześniejszego wystąpienia innego zdarzenia. Oszacowanie takich prawdopodobieństw i uzależnienie ich od poziomu spożycia alkoholu wiązałoby się z dużą niepewnością ze względu na brak odpowiednich danych. Przyjęte założenie działa na niekorzyść ocenianej interwencji (założenie konserwatywne).
- Założono, że powikłania występujące natychmiast po spożyciu alkoholu mogą wystąpić jedynie w dniach ze znacznym spożyciem alkoholu (HDD), ponadto wypadki mogą wystąpić jedynie przez 3 godziny w ciągu każdego HDD.
- Ryzyka wystąpienia powikłań zjawisk przyjęto na podstawie danych z ogólnej populacji i uzależniono od poziomu spożycia alkoholu. W modelu nie uwzględniono zmiany poziomu ryzyk związanej z długością czasu nadużywania alkoholu. Założenie to testowano w analizie wrażliwości, w której całkowicie wyłączono korzystny efekt redukcji spożycia alkoholu na zmniejszenie częstości powikłań.
- Założono konserwatywnie, że pacjenci przerywający terapię z powodów niezwiązanych z nalmefenem pozostają nieleczeni i wracają do poziomu spożycia jak na początku analizy.
- Prawdopodobieństwo nawrotu określono na podstawie badania Taylor 1985. W badaniu nie raportowano wpływu aktualnego poziomu konsumpcji na poziom konsumpcji w kolejnych latach. Zatem, w niniejszej analizie, założono, że pacjenci, u których nastąpił nawrót przechodzą do

stanu o wysokim lub bardzo wysokim ryzyku szkód zgodnie z początkowym rozkładem między stanami.

- Założono, że prawdopodobieństwa przejść pacjentów, u których nastąpił nawrót są takie same jak na początku analizy (nie uwzględniono potencjalnych efektów związanych z uzyskaniem odpowiedzi na leczenie).
- W modelu występowanie powikłań symulowane jest przez występowanie hospitalizacji z tych powodów. Koszty hospitalizacji (z wyjątkiem kosztów wypadków transportowych) oszacowano na podstawie średniej wyceny dla poszczególnych grup katalogu JGP. Ze względu na specyfikę działania modelu, w obliczeniach nie zostały uwzględnione koszty związane z leczeniem pacjentów po zakończeniu hospitalizacji. Przyczynia się to do zaniżenia kosztów i zaniżenia potencjalnych oszczędności wynikających ze zmniejszenia częstości powikłań (założenie konserwatywne).
- Koszty hospitalizacji (z wyjątkiem kosztów wypadków transportowych) oszacowano na podstawie średniej wyceny dla poszczególnych grup katalogu JGP, określonej na podstawie danych o średnich kosztach poszczególnych grup w roku 2012. Struktura zabiegów raportowanych w ramach statystyk JGP dotyczy populacji ogólnej. U pacjentów, u których występują powikłania związane ze spożyciem alkoholu stopień ciężkości powikłań, a co za tym idzie koszty ich leczenia, mogą odbiegać od populacji ogólnej. Ze względu na brak szczegółowych danych dotyczących leczenia powikłań u pacjentów uzależnionych, wykorzystanie statystyk JGP stanowi najbardziej wiarygodne oszacowanie. Koszty powikłań nie stanowią głównego czynnika wpływającego na wyniki analizy, zatem ewentualne różnice w kosztach między populacją ogólną, a pacjentami uzależnionymi będą miały znikomy wpływ na wynik analizy. W jednej z analiz wrażliwości przedstawiono jaki wpływ miało całkowite pominięcie wpływu zmniejszenia spożycia alkoholu na występowanie powikłań.
- Częstość wizyt ustalono w oparciu o badania RCT. W praktyce terapia psychospołeczna może mieć odmienny przebieg niż w badaniach klinicznych, w szczególności w zakresie częstości wizyt. Niemniej jednak, aby modelowane efekty zdrowotne odpowiadały terapiom stosowanym w badaniach, w analizie naliczono koszty zgodnie z częstością wizyt w badaniach klinicznych. Ponieważ nalmefen jest terapią dodaną do interwencji psychospołecznej, częstość wizyt nie stanowi kosztu różniącego porównywane interwencje, a przyjęcie niższej częstości wizyt jest założeniem konserwatywnym.
- Nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych związanych z terapią. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi w badaniach RCT były nudności, zawroty głowy, bezsenność, ból głowy. Zdarzenia te nie generują znaczących kosztów, stąd ich potencjalny wpływ na wyniki jest z dużym prawdopodobieństwem niewielki.

10. DYSKUSJA

W ramach niniejszej analizy oszacowano kliniczne i ekonomiczne skutki związane ze stosowaniem nalmefenu wraz z interwencją psychospołeczną w porównaniu z samą interwencją psychospołeczną w populacji pacjentów uzależnionych od alkoholu o wysokim lub bardzo wysokim ryzyku szkód. [REDACTED]

W analizie podstawowej wykazano, że stosowanie nalmefenu u [REDACTED] pacjentów pozwala uniknąć [REDACTED] powikłań związanych z alkoholem oraz [REDACTED] zgonów związanych z powikłaniami w ciągu 5 lat w porównaniu z interwencją psychospołeczną. Liczby te są prawdopodobnie niedoszacowane, ze względu m.in. na założenie, że pacjenci mogą doświadczyć jedynie jednego poważnego powikłania oraz że pacjenci nie mają podwyższonego ryzyka wystąpienia krótkotrwałych powikłań w stosunku do populacji ogólnej w inne dni niż te w których spożywają znaczne ilości alkoholu. W badaniach klinicznych dla nalmefenu nie udowodniono dotychczas wpływu tej terapii na przeżycie pacjentów. Badania te były jednak zaprojektowane na dość krótki okres obserwacji (maksymalnie 1 rok), a potencjalne korzyści w zakresie redukcji liczby zgonów ujawnią się w dłuższym okresie. [REDACTED]

[REDACTED] Różnica w przeżyciu nie jest co prawda potwierdzona w badaniach klinicznych, wynika z przyjętych założeń modelowania powikłań, jednak wpływ tego aspektu na wyniki analizy nie ma znaczącego wpływu na ocenę jakościową nalmefenu, co potwierdza analiza wrażliwości przeprowadzona przy nie uwzględnianiu żadnego powikłania związanego ze spożywaniem alkoholu.

W ramach analizy przyjęto kilka założeń ocenionych jako konserwatywne. Uwzględniono wyłącznie jedno ciężkie zdarzenie, podczas gdy w rzeczywistości pacjenci doświadczający poważnego powikłania mają zwiększone ryzyko wystąpienia kolejnych powikłań, a co za tym idzie – generują dodatkowe koszty i doświadczają obniżenia jakości życia. Kolejnym założeniem konserwatywnym było przyjęcie, że pacjenci przerywający terapię z powodów niezwiązanych z nalmefenem wracają natychmiast do początkowego poziomu spożycia alkoholu. Ponadto, pacjenci, u których występuje nawrót mają, takie same prawdopodobieństwa osiągnięcia celu terapeutycznego jak na początku analizy, mimo, że leczenie przyniosło u nich czasowy efekt. Kolejnym założeniem konserwatywnym było przyjęcie względnie wysokiego prawdopodobieństwa nawrotu (por. rozdz. 3.2.1). Założenie to ma znaczący wpływ na wynik analizy, jako że głównym czynnikiem wpływającym na rezultaty są odsetki pacjentów w poszczególnych stanach związanych z poziomem spożycia alkoholu. Ponadto, w analizie uwzględniono jedynie powikłania, dla których istnieją najmocniejsze dowody naukowe na ich związek ze spożyciem alkoholu. Istnieją jednak inne powikłania, które są związane z uzależnieniem od alkoholu, jak np. zaburzenia psychiczne czy nowotwory, które znacząco wpływają na jakość życia pacjentów i generują wysokie koszty dla płatnika publicznego. Nowotwory nie zostały uwzględnione w analizie, gdyż wiarygodne modelowanie wymagałoby wówczas wydłużenia horyzontu analizy, co skutkowałoby zwiększeniem niepewności związanej z ekstrapolacją wyników badań RCT dla nalmefenu.

Ze względu na brak dostępnych badań klinicznych oceniających skuteczność nalmefenu w horyzoncie dłuższym niż 1 rok niezbędna była ekstrapolacja wyników badań klinicznych. Wiąże się to z szeregiem założeń, dla których brak jest doniesień naukowych. [REDACTED]

W oryginalnym modelu uwzględniono jedynie powikłania, których związek ze spożyciem alkoholu został udowodniony w publikacjach naukowych i generują znaczące koszty dla płatnika w 5-letnim horyzoncie czasowym. Występowanie uwzględnionych powikłań oszacowane zostało na podstawie wyników opublikowanych metaanaliz przedstawiających zależność między poziomem spożycia alkoholu, a występowaniem powikłań. W ramach oryginalnego modelu wyznaczono równania ryzyk względnych, które następnie zaimplementowano w modelu. Ze względu na niepewność dotyczącą czasu występowania powikłań związanych ze spożyciem alkoholu, przeprowadzono dodatkową analizę w której nie uwzględniono korzystnego wpływu redukcji spożycia alkoholu na występowanie zdarzeń – przyjmując tym samym, że te efekty uzyskane zostaną w horyzoncie dłuższym niż uwzględniony w modelu. [REDACTED]

23. Taylor C, Brown D, Duckitt A, i in. Patterns of outcome: drinking histories over ten years among a group of alcoholics. *British journal of addiction*. 1985; 80(1):45–50.
24. Tabele wynikowe Badania Chorobowości Szpitalnej Ogólnej. <http://www.statystyka.medstat.waw.pl/wyniki/wyniki.htm> (14.10.2013).
25. PZH. Badanie Chorobowości Szpitalnej. <http://www.statystyka.medstat.waw.pl/Informacyjna.html> (14.10.2013).
26. Sytuacja Zdrowotna Ludności Polski i jej Uwarunkowania. http://www.pzh.gov.pl/page/fileadmin/user_upload/statystyka/Raport_stanu_zdrowia_2012.pdf (14.10.2013).
27. Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 9 listopada 2012 r. w sprawie programu badań statystycznych statystyki publicznej na rok 2013. http://g.ekspert.infor.pl/p/_dane/akty_pdf/DZU/2012/234/1391.pdf#zoom=90 (14.10.2013).
28. European Hospital Morbidity Database (HMDB). <http://data.euro.who.int/hmdb/> (14.10.2013).
29. Uchwała nr 1551/12 Zarządu Województwa Świętokrzyskiego z dnia 5 grudnia 2012 r. Ocena Stanu Zdrowia Mieszkańców Województwa Świętokrzyskiego.
30. Narodowy Fundusz Zdrowia - Statystyka JGP. <http://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/> (14.10.2013).
31. Hospital Episode Statistics - Health & Social Care Information Centre. <http://www.hscic.gov.uk/hes> (14.10.2013).
32. Urazy i Zatrucia. Śląski Urząd Wojewódzki. Wydział Nadzoru nad Systemem Opieki Zdrowotnej.
33. Hospitalizovaní v Nemocnicích ČR 2011. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR.
34. Statistikdatabas för yttre orsaker till skador och förgiftningar. <http://www.socialstyrelsen.se/statistik/statistikdatabas/yttreorsakertillskadorochforgiftningar> (14.10.2013).
35. Australian hospital statistics 2009-10. <http://www.aihw.gov.au/publication-detail/?id=10737418863&tab=3> (14.10.2013).
36. Rehm J, Room R, Taylor B. Method for moderation: measuring lifetime risk of alcohol-attributable mortality as a basis for drinking guidelines. *International journal of methods in psychiatric research*. 2008; 17(3):141–151.
37. Taylor B, Rehm J, Room R, i in. Determination of lifetime injury mortality risk in Canada in 2002 by drinking amount per occasion and number of occasions. *American journal of epidemiology*. 2008; 168(10):1119–1125; discussion 1126–1131.
38. Taylor B, Irving H., Kanteres F, i in. The More You Drink the Harder You Fall: a Systematic Review and Meta-Analysis of How Acute Alcohol Consumption and Injury or Collision Risk Increase Together. *Drug and alcohol dependence*. 2010; 110(1-2):108–116.
39. Taylor BJ, Shield KD, Rehm JT. Combining best evidence: A novel method to calculate the alcohol-attributable fraction and its variance for injury mortality. *BMC Public Health*. 2011; 11:265.
40. Roerecke M, Rehm J. The cardioprotective association of average alcohol consumption and ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Addiction (Abingdon, England)*. 2012; 107(7):1246–1260.
41. Patra J, Taylor B, Irving H, i in. Alcohol consumption and the risk of morbidity and mortality for different stroke types—a systematic review and meta-analysis. *BMC public health*. 2010; 10:258.
42. Rehm J, Taylor B, Mohapatra S, i in. Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Drug and alcohol review*. 2010; 29(4):437–445.
43. Irving HM, Samokhvalov AV, Rehm J. Alcohol as a risk factor for pancreatitis. A systematic review and meta-analysis. *JOP: Journal of the pancreas*. 2009; 10(4):387–392.
44. Samokhvalov AV, Irving HM, Rehm J. Alcohol consumption as a risk factor for pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiology and infection*. 2010; 138(12):1789–1795.
45. Rocznik Demograficzny 2012. http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/rs_rocznik_demograficzny_2012.pdf (17.10.2013).
46. European Detailed Mortality Database (DMDB). <http://data.euro.who.int/dmdb/> (17.10.2013).
47. Baza Demografia - Trwanie życia. <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/TrwanieZycia.aspx> (17.10.2013).
48. ██████████ Analiza wpływu na budżet. Nalmefen (Selincro®) stosowany w celu redukcji spożycia alkoholu u dorosłych uzależnionych pacjentów. HTA Consulting 2013.
49. Sprawozdanie z wykonania ustawy z dnia 26 października 1982 r. o wychowaniu w trzeźwości i przeciwdziałaniu alkoholizmowi w okresie 1 stycznia – 31 grudnia 2011 roku. http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/sprawozdtrzezwosc_20130702.pdf (17.10.2013).
50. Fudała J, Dąbrowska K, Łukowska K. Uzależnienie od alkoholu - między diagnozą a działaniem. <http://irss.pl/wp-content/uploads/2012/09/Uzale%20C5%BCnienie%20od%20alkoholu%20-%20%20mi%20C4%99dzy%20diagnoz%20C4%85%20a%20dzia%20C5%82aniem.pdf>.
51. Zarządzenie Nr 44/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 lipca 2012 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5014> (17.10.2013).

52. Informator o umowach - Narodowy Fundusz Zdrowia. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=19&artnr=1483> (17.10.2013).
53. Leczenie uzależnienia od alkoholu. <http://psychiatria.mp.pl/uzaleznienia/show.html?id=69539> (19.12.2013).
54. Kuszewski K, Lemanowicz K, Różycka A, i in. Koszty hospitalizacji ofiar wypadków transportowych. *Ogólnopolski Przegląd Medyczny*. 2013; (8):60–63.
55. MacDonald Z, Shields MA. Does problem drinking affect employment? Evidence from England. *Health economics*. 2004; 13(2):139–155.
56. Jarl J, Gerdtham U-G. Does drinking affect long-term sickness absence? A sample selection approach correcting for employment and accounting for drinking history. *Applied Economics*. 2012; 44(22):2811–2825.
57. Roche AM, Pidd K, Berry JG, i in. Workers' drinking patterns: the impact on absenteeism in the Australian work-place. *Addiction (Abingdon, England)*. 2008; 103(5):738–748.
58. French MT, Maclean JC, Sindelar JL, i in. The morning after: alcohol misuse and employment problems. *Applied economics*. 2011; 43(21):2705–2720.
59. Modelling to assess the effectiveness and cost-effectiveness of public health related strategies and interventions to reduce alcohol attributable harm in England using the Sheffield Alcohol Policy Model version 2.0. Report to the NICE Public Health Programme Development Group, 2009. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11828/45668/45668.pdf> (17.10.2013).
60. Alcohol-use disorders: diagnosis, assessment and management of harmful drinking and alcohol dependence. NICE 2011. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13337/53191/53191.pdf> (12.12.2013).
61. Stan i struktura ludności oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym w 2012 r. http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/LU_ludnosc_stan_struktura_31_12_2012.pdf (12.12.2013).
62. Mały Rocznik Statystyczny Polski 2013. http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/RS_maly_rocznik_statystyczny_2013.pdf (12.12.2013).
63. Zakład Ubezpieczeń Społecznych - Absencja chorobowa w 2012 roku. <http://www.zus.pl/files/Absencja%20chorobowa%20w%202012%20roku%20.pdf> (12.12.2013).
64. Główny Urząd Statystyczny - Komunikat w sprawie przeciętnego wynagrodzenia w gospodarce narodowej w 2012 r. http://www.stat.gov.pl/gus/5840_13901_PLK_HTML.htm (12.12.2013).
65. Home - PubMed - NCBI. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (17.10.2013).
66. Sisk JE, Whang W, Butler JC, i in. Cost-effectiveness of vaccination against invasive pneumococcal disease among people 50 through 64 years of age: role of comorbid conditions and race. *Annals of internal medicine*. 2003; 138(12):960–968.
67. Alcohol-use disorders: preventing harmful drinking. NICE 2010. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13001/48984/48984.pdf> (17.10.2013).
68. Maheswaran H, Petrou S, Rees K, i in. Estimating EQ-5D utility values for major health behavioural risk factors in England. *Journal of epidemiology and community health*. 2013; 67(2):172–180.
69. Saarni SI, Joutsenniemi K, Koskinen S, i in. Alcohol consumption, abstaining, health utility, and quality of life—a general population survey in Finland. *Alcohol and alcoholism (Oxford, Oxfordshire)*. 2008; 43(3):376–386.
70. Essex HN, White IR, Khadjesari Z, i in. Quality of life among hazardous and harmful drinkers: EQ-5D over a 1-year follow-up period. *Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2013;
71. Spiraki C, Kaitelidou D, Papakonstantinou V, i in. Health-related quality of life measurement in patients admitted with coronary heart disease and heart failure to a cardiology department of a secondary urban hospital in Greece. *Hellenic journal of cardiology: HJC = Hellēnikē kardiologikē epitheōrēsē*. 2008; 49(4):241–247.
72. Naess H, Lunde L, Brogger J. The effects of fatigue, pain, and depression on quality of life in ischemic stroke patients: the Bergen Stroke Study. *Vascular health and risk management*. 2012; 8:407–413.
73. Haacke C, Althaus A, Spottke A, i in. Long-term outcome after stroke: evaluating health-related quality of life using utility measurements. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2006; 37(1):193–198.
74. Pickard AS, Johnson JA, Feeny DH, i in. Agreement between patient and proxy assessments of health-related quality of life after stroke using the EQ-5D and Health Utilities Index. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2004; 35(2):607–612.
75. De Smedt D, Clays E, Doyle F, i in. Validity and reliability of three commonly used quality of life measures in a large European population of coronary heart disease patients. *International Journal of Cardiology*. 2012;
76. Barnes J, Thomas P. Quality of Life Outcomes in a Hospitalized Sample of Road Users Involved in Crashes. *Annual Proceedings / Association for the Advancement of Automotive Medicine*. 2006; 50:253–268.
77. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. <http://bip.mz.gov.pl/index?mr=m12091&ms=&mi=pl&mi=209&mx=0&mt=&my=573&ma=19625> (23.7.2013).

78. International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research. <http://www.ispor.org/> (17.10.2013).
79. National Institute for Health and Care Excellence. <http://www.nice.org.uk/> (17.10.2013).
80. CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <http://cadth.ca/> (17.10.2013).
81. Strona Główna | AOTM. <http://www.aotm.gov.pl/> (17.10.2013).
82. Department of Health | Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/Pharmaceutical+Benefits+Advisory+Committee-1> (17.10.2013).
83. Scottish Medicines Consortium. <http://www.scottishmedicines.org.uk/> (17.10.2013).
84. CEA Registry Website. <https://research.tufts-nemc.org/cear4/> (17.10.2013).
85. Centre for Reviews and Dissemination. <http://www.york.ac.uk/inst/crd/index.htm> (17.10.2013).
86. Selincro - SMC Advice, 2013. http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/nalmefene_Selincro_FINAL_September_2013_website.pdf (17.10.2013).

12. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW

Spis tabel

Tabela 1.	Definicje nadużywania, szkodliwego używania oraz uzależnienia od alkoholu wg DSM IV i ICD-10 [3].....	13
Tabela 2.	Kryteria WHO określające ryzyko wystąpienia szkód zdrowotnych w zależności od ilości spożywanego alkoholu.....	14
Tabela 3.	Podsumowanie wyników analizy efektywności klinicznej.....	19
Tabela 4.	Charakterystyki populacji.....	29
Tabela 5.	Rozkład pacjentów między stanami po 12 miesiącach leczenia (badanie SENSE).....	30
Tabela 6.	Prawdopodobieństwa przejść dla stanu o umiarkowanym ryzyku szkód – po pierwszym roku.....	31
Tabela 7.	Powikłania uwzględnione w analizie.....	32
Tabela 8.	Wyniki badania chorobowości szpitalnej (2011).....	32
Tabela 9.	Chorobowość związana z powikłaniami spożycia alkoholu – dane przyjęte w analizie.....	34
Tabela 10.	Chorobowość związana z powikłaniami spożycia alkoholu.....	35
Tabela 11.	Powikłania uwzględnione w analizie.....	36
Tabela 12.	Liczba hospitalizowanych z powodu zewnętrznych przyczyn (Śląsk 2009).....	36
Tabela 13.	Liczba pacjentów hospitalizowanych z powodu wypadków komunikacyjnych (<i>Hospital Episode Statistics, Anglia 2011/12</i>).....	37
Tabela 14.	Liczba pacjentów hospitalizowanych z powodu wypadków komunikacyjnych – dane przyjęte w analizie (na 10 000 mieszkańców).....	37
Tabela 15.	Odsetki osób hospitalizowanych z powodu rozpoznań V01-Y09.....	38
Tabela 16.	Odsetki osób hospitalizowanych z powodu rozpoznań V01-Y84.....	38
Tabela 17.	Odsetki hospitalizowanych (na 10 000 mieszkańców) z powodu zewnętrznych przyczyn (bez wypadków transportowych) – analiza podstawowa.....	39
Tabela 18.	Odsetki hospitalizowanych (na 10 000 mieszkańców) z powodu zewnętrznych przyczyn (bez wypadków transportowych) – analiza wrażliwości.....	39
Tabela 19.	Dane przyjęte w analizie podstawowej – prawdopodobieństwa zdarzeń.....	39
Tabela 20.	Dane przyjęte w analizie wrażliwości – prawdopodobieństwa zdarzeń.....	40
Tabela 21.	Źródła danych dotyczących ryzyk względnych dla analizowanych zdarzeń.....	41
Tabela 22.	Typy powikłań związanych z alkoholem.....	42
Tabela 23.	Spożycie alkoholu – pierwszy rok.....	42
Tabela 24.	Spożycie alkoholu – po pierwszym roku.....	43
Tabela 25.	Śmiertelność związana z powikłaniami.....	44
Tabela 26.	Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej w 2010 roku według GUS.....	45
Tabela 27.	Dawkowanie nalmefenu (liczba tabletek na miesiąc).....	46
Tabela 28.	Cena nalmefenu.....	46
Tabela 29.	Średnie zużycie nalmefenu w badaniach klinicznych.....	47
Tabela 30.	Kalkulacja miesięcznego kosztu terapii dla świadczeniobiorcy przy 30% odpłatności.....	47
Tabela 31.	Koszty wizyty w poradni leczenia uzależnień.....	48
Tabela 32.	Grupy JGP uwzględnione w ramach średnich kosztów hospitalizacji związanej z innymi wypadkami.....	49
Tabela 33.	Średnie koszty hospitalizacji związane z powikłaniami.....	51
Tabela 34.	Dane dotyczące bezrobocia.....	53
Tabela 35.	Dane dotyczące długotrwałej absencji w pracy (>14 dni).....	53
Tabela 36.	Dane dotyczące krótkotrwałej absencji w pracy (<14 dni).....	53
Tabela 37.	Odsetki pacjentów bezrobotnych i długo- krótkotrwanie nieobecnych w pracy – pierwszy rok.....	53
Tabela 38.	Odsetki pacjentów bezrobotnych i długo- krótkotrwanie nieobecnych w pracy – kolejne lata.....	54

Tabela 39.	Przeciętne roczne wynagrodzenie.....	54
Tabela 40.	Użyteczności według DRL.....	55
Tabela 41.	Użyteczności dla ciężkich powikłań związanych ze spożyciem alkoholu.....	56
Tabela 42.	Użyteczności dla krótkotrwałych powikłań związanych ze spożyciem alkoholu	57
Tabela 43.	Użyteczności z badania Essex 2012	58
Tabela 44.	Użyteczności z badania Saami 2008	58
Tabela 45.	Użyteczności z badania Maheswaran 2013	59
Tabela 46.	Użyteczności związane z powikłaniami – wyniki przeglądu systematycznego	60
Tabela 47.	Użyteczności według poziomu picia – dane przyjęte w analizie	61
Tabela 48.	Użyteczności dla powikłań związanych ze spożyciem alkoholu – dane przyjęte w analizie	61
Tabela 49.	Poziomy ryzyka szkód (DRL) według WHO	62
Tabela 50.	Powikłania uwzględnione w modelu	63
Tabela 51.	Odsetki pacjentów hospitalizowanych z powodu powikłań	65
Tabela 52.	Poziom spożycia alkoholu po 5 latach leczenia.....	66
Tabela 53.	Wyniki oceny klinicznej.....	68
Tabela 54.	Wyniki analizy kosztów – perspektywa płatnika publicznego	68
Tabela 55.	Wyniki inkrementalne – perspektywa płatnika publicznego	68
Tabela 56.	Wyniki analizy kosztów – perspektywa płatnika publicznego i pacjentów	69
Tabela 57.	Wyniki inkrementalne – perspektywa płatnika publicznego i pacjentów	69
Tabela 58.	Wyniki analizy kosztów – perspektywa społeczna.....	70
Tabela 59.	Wyniki inkrementalne – perspektywa społeczna	70
Tabela 60.	Scenariusze uwzględnione w jednokierunkowej analizie wrażliwości	75
Tabela 61.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego.....	76
Tabela 62.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego i pacjentów.....	76
Tabela 63.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – perspektywa społeczna.....	77
Tabela 64.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – roczny horyzont czasowy	78
Tabela 65.	Wyniki analizy wrażliwości – występowanie powikłań	79
Tabela 66.	Podsumowanie analizy wrażliwości – wartości ICUR w wariantach optymistycznych i pesymistycznych.....	80
Tabela 67.	Walidacja konwergencji – porównanie wartości QALY z SMC 2013	81
Tabela 68.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku	98
Tabela 69.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych – MEDLINE	101
Tabela 70.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych	102
Tabela 71.	Strategia wyszukiwania publikacji o jakości życia pacjentów w rozważanych stanach zdrowia w bazie MEDLINE [65].....	103
Tabela 72.	Interwencja psychospołeczna – miesięczne prawdopodobieństwa przejść.....	104
Tabela 73.	Nalmefen + terapia psychospołeczna – miesięczne prawdopodobieństwa przejść.....	108
Tabela 74.	Przerywanie terapii nalmefenem	112
Tabela 75.	Ryzyka względne wystąpienia ciężkich powikłań – pierwszy rok	127
Tabela 76.	Ryzyka względne wystąpienia krótkotrwałych powikłań – pierwszy rok	127
Tabela 77.	Ryzyka względne zgonu w wyniku ciężkich powikłań – pierwszy rok.....	128
Tabela 78.	Ryzyka względne zgonu w wyniku krótkotrwałych powikłań – pierwszy rok.....	128
Tabela 79.	Ryzyka względne wystąpienia ciężkich powikłań – po pierwszym roku	129
Tabela 80.	Ryzyka względne wystąpienia krótkotrwałych powikłań – po pierwszym roku	129
Tabela 81.	Ryzyka względne zgonu w wyniku ciężkich powikłań – po pierwszym roku.....	129
Tabela 82.	Ryzyka względne zgonu w wyniku krótkotrwałych powikłań – po pierwszym roku.....	130
Tabela 83.	Miesięczne prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkich powikłań – pierwszy rok.....	130
Tabela 84.	Miesięczne prawdopodobieństwo wystąpienia krótkotrwałych powikłań – pierwszy rok	131
Tabela 85.	Miesięczne prawdopodobieństwo zgonu z powodu ciężkich powikłań – pierwszy rok	131
Tabela 86.	Miesięczne prawdopodobieństwo zgonu z powodu krótkotrwałych ciężkich powikłań – pierwszy rok	132

Tabela 87. Roczne prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkich powikłań – po pierwszym roku	132
Tabela 88. Roczne prawdopodobieństwo wystąpienia krótkotrwałych powikłań – po pierwszym roku	132
Tabela 89. Roczne prawdopodobieństwo zgonu z powodu ciężkich powikłań – po pierwszym roku	133
Tabela 90. Roczne prawdopodobieństwo zgonu z powodu krótkotrwałych powikłań – po pierwszym roku	133
Tabela 91. Wartości użyteczności uwzględnione w stanie „inne wypadki”	134
Tabela 92. Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego	134

Spis wykresów

Wykres 1. Krzywe średniej użyteczności dla nalmefenu i interwencji psychospołecznej w pierwszym roku leczenia (badania ESENSE1, ESENSE2, SENSE)	55
Wykres 2. Poziom spożycia alkoholu w pierwszym roku leczenia – interwencja psychospołeczna	66
Wykres 3. Poziom spożycia alkoholu w pierwszym roku leczenia – nalmefen + interwencja psychospołeczna	66
Wykres 4. Poziom spożycia alkoholu w kolejnych latach leczenia – interwencja psychospołeczna	67
Wykres 5. Poziom spożycia alkoholu w kolejnych latach leczenia – nalmefen + interwencja psychospołeczna	67
Wykres 6. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego	71
Wykres 7. Krzywa opłacalności względem QALY – perspektywa płatnika publicznego	71
Wykres 8. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego i pacjentów	72
Wykres 9. Krzywa opłacalności względem QALY – perspektywa płatnika publicznego i pacjentów	72
Wykres 10. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego i pacjentów	73
Wykres 11. Krzywa opłacalności względem QALY – perspektywa płatnika publicznego i pacjentów	74

Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu	23
Rysunek 2. Modelowanie przerywania terapii	64
Rysunek 3. Schemat selekcji analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego zgodnie z QUOROM	102
Rysunek 4. Schemat selekcji publikacji o jakości życia pacjentów w rozważanych stanach zdrowia	103

13. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI

Tabela 68.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 2.	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Skuteczność oraz bezpieczeństwo ustalone na podstawie systematycznego przeglądu przeprowadzonego w ramach analizy efektywności klinicznej, spełniającego minimalne wymagania w przedstawionym zakresie. Ceny, poziom i sposób finansowania ustalone na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia obowiązującego w listopadzie i grudniu 2013 roku.
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
1. analizę podstawową	Rozdział 5
2. analizę wrażliwości	Rozdział 6
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdział 14.1.1 i 14.7
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	
3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Rozdział 5
4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdział 3
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdział 2 i 3
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	Załącznik do analizy
§ 5.3	
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	Nie dotyczy

Wymaganie		Rozdział / Strona / Tabela
§ 5.4		
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.		Nie dotyczy
§ 5.5		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	██████████
	2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	██████████
§ 5.6		
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	Nie dotyczy
	2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...)	Nie dotyczy
	3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	Nie dotyczy
§ 5.7		
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.		Rozdział 2.9
§ 5.8		
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).		Rozdział 14.1.2 i 3.6.2
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:		
1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań		Rozdział 6
2. uzasadnienie zakresów zmienności		
3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej		
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:		
1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych		Założenia dot. przyjętej perspektywy – rozdział 2.5 Wyniki analizy z obu wymaganych perspektyw – rozdział 5
2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy		

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 5.11	
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdział 2.6
§ 5.12	
Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Rozdział 14.1
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdział 11
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	

14. ANEKS

14.1. Strategie wyszukiwania

14.1.1. Analizy ekonomiczne

Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania nalmefenu z kosztami i efektami i interwencji psychospołecznej w rozważanej populacji przeprowadzono przeszukując następujące bazy danych medycznych:

- MEDLINE (przez PubMed) [65],
- ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) [78],
- NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [79],
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [80],
- AOTM (Agencja Oceny Technologii Medycznych) [81],
- PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) [82],
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*) [83],
- CEAR (*Cost-Effectiveness Analyses Registry*) [84],
- CRD (*Centre for Reviews and Dissemination*) [85].

Przeszukanie przeprowadzono w sposób systematyczny w dniu 10 października 2013. Zaimplementowane strategie zawierały słowa kluczowe określające rozważane interwencje. Szczegółowy opis strategii oraz wyniki przeprowadzonego przeszukania w poszczególnych bazach przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 69, Tabela 70).

Tabela 69.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych – MEDLINE

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Wyniki
#1	economic OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models"	833 979
#2	nalmefene OR Selincro	251
#4	#1 AND #2	6
Data przeszukania: 10 października 2013		

Tabela 70.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych

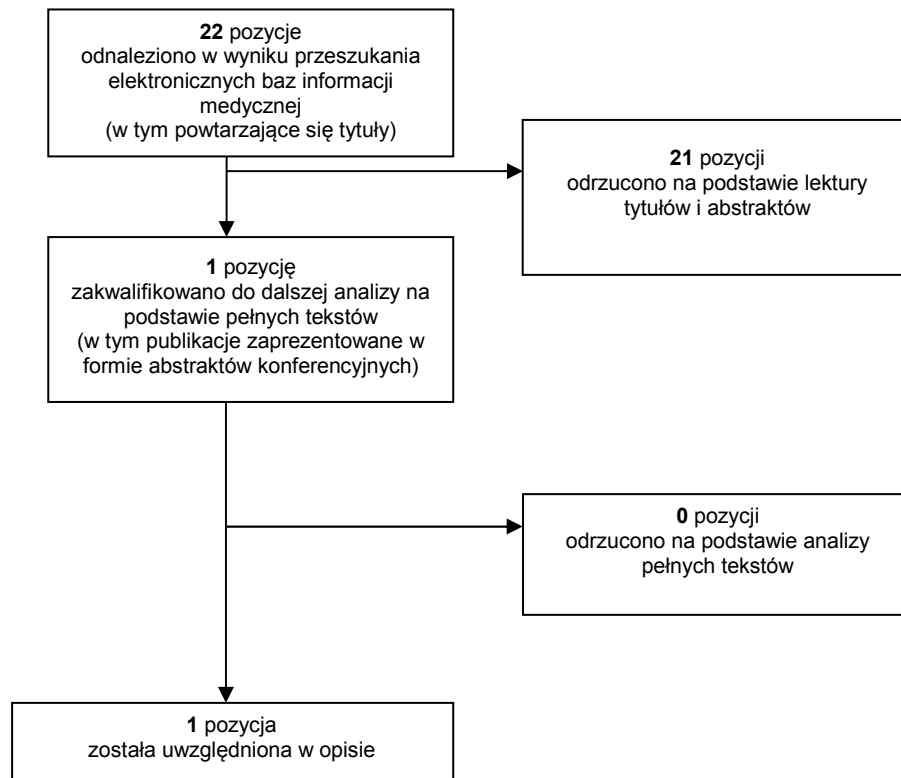
Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Wyniki ^{a b}							
		ISPOR	PBAC	CRD ^c	CEAR	SMC	CADTH	AOTM	NICE
1	nalmefene	1	0	8	0	2	0	0	1
2	Selincro	1	0	1	0	2	0	0	0
Data przeszukania		10 października 2013							

a) tabela zawiera zestawienie wszystkich wyników, które pojawiły się po wpisaniu słowa kluczowego w wyszukiwarkę umożliwiające przeszukiwanie odpowiednich baz danych; b) sumaryczna liczba wyników wraz z ewentualnymi powtórzeniami, c) przeszukiwanie przeprowadzono w bazach DARE, NHS EED oraz HTA

W wyniku przeszukania bazy MEDLINE odnaleziono 6 analiz. W pozostałych bazach danych po wpisaniu słów kluczowych pojawiło się łącznie 16 wyników. W sumie, wraz z ewentualnymi powtórzeniami, odnaleziono 22 rekordy. Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na poziomie tytułów i abstraktów, przeprowadzono selekcję w oparciu o pełne teksty publikacji. Na tym etapie uwzględniono także analizy zidentyfikowane poprzez referencje zamieszczone w odnalezionych publikacjach. Łącznie do analizy pełnotekstowej zakwalifikowano 1 pracę.

Ostatecznie zidentyfikowano 1 pracę spełniającą kryteria przeprowadzonego przeglądu systematycznego. Na poniższym diagramie przedstawiono graficznie proces selekcji odnalezionych publikacji (Rysunek 3). Charakterystyka publikacji włączonych do przeglądu przedstawiona została w rozdziale 14.7.

Rysunek 3.
Schemat selekcji analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego zgodnie z QUOROM



14.1.2. Użyteczności

Tabela 71.

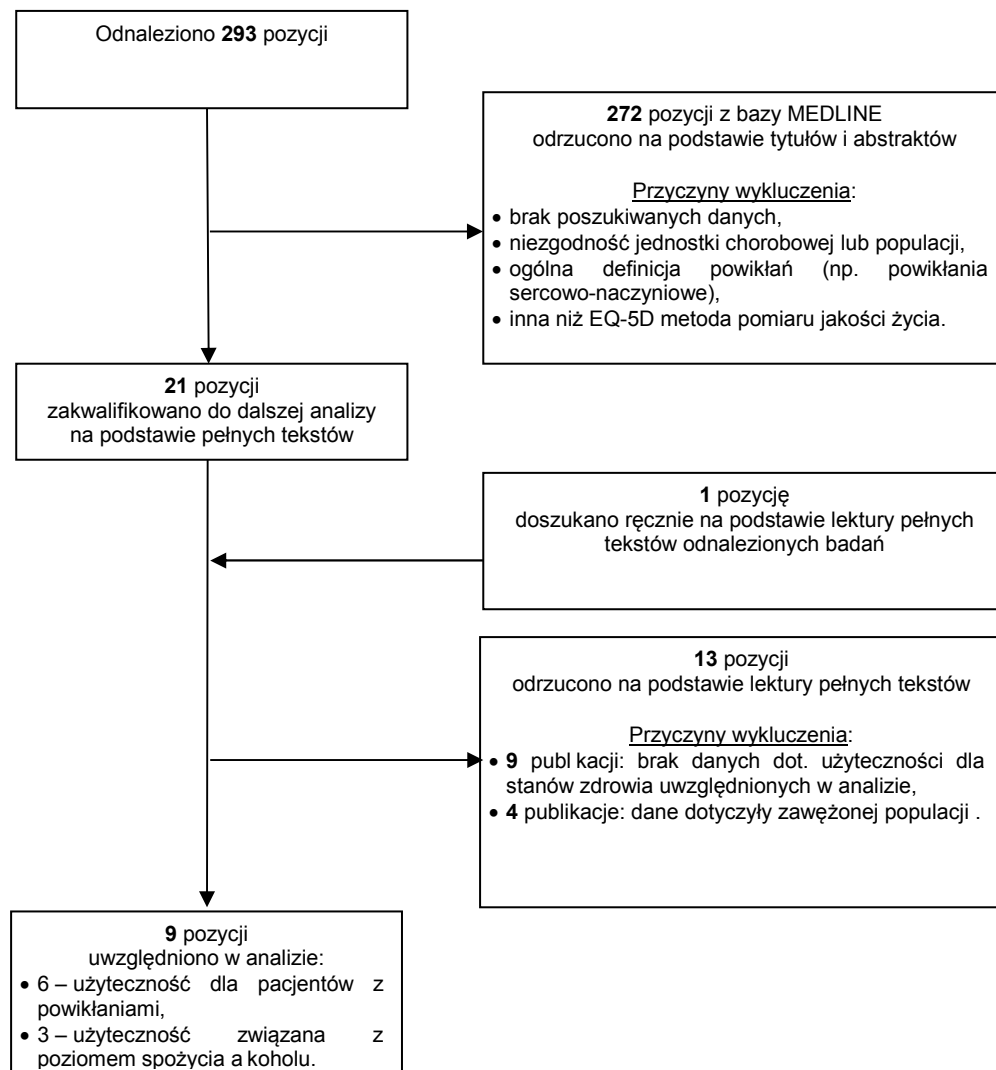
Strategia wyszukiwania publikacji o jakości życia pacjentów w rozważanych stanach zdrowia w bazie MEDLINE [65]

Indeks	Zapytanie	Liczba wyników
#1	(utility OR "quality of life" OR qol OR QALY OR QLY) AND ((eq AND 5d) OR eq-5d OR euroqol OR tto OR "time trade off" OR "standard gamble" OR cost-utility)	6 083
#2	(drowning OR falls OR pedestrian accidents OR pedestrian injuries OR assaults OR crime OR self-harm) OR (traffic accidents OR road accidents OR transport accidents OR traffic injuries OR road injuries OR transport injuries) OR ("Ischemic heart disease" OR "coronary heart disease" OR "ischemic stroke" OR "Ischaemic stroke" OR "Haemorrhagic stroke" OR "Hemorrhagic stroke" OR cirrhosis OR Pancreatitis OR "Lower respiratory infection" OR pneumonia) OR (alcohol dependence OR alcohol consumption OR drinking level)	805 536
#3	#1 AND #2	293

Data przeszukania: 11 października 2013

Rysunek 4.

Schemat selekcji publikacji o jakości życia pacjentów w rozważanych stanach zdrowia



14.2. Prawdopodobieństwa przejść w fazie krótkiej

[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]						
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]						
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]						
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]						
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]						
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted]				
[Redacted]				
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]				
[Redacted]				
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

14.5. Ryzyka względne i prawdopodobieństwa wystąpienia powikłań

14.5.1. Ryzyka względne wystąpienia powikłań

[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted text]

[Redacted text]

14.6. Użyteczność stanu „inne wypadki”

Tabela 91.
Wartości użyteczności uwzględnione w stanie „inne wypadki”

ICD-10	Liczba przyjęć (Hospital Episode Statistics 2010-2011)	Wartość użyteczności (model Sheffield)
X45	479	0,562
W00-19	462 338	0,623
X00-09, W65-74, V01-V09, W32-32, X31	13 512	0,577
X60-84	111 674	0,407
X85-99, Y00-09	41 322	0,618
V90-V97	433	0,598
W24-W31	25 599	0,781
W78	1 360	0,852
Średnia		0,592

14.7. Odnalezione analizy ekonomiczne

Tabela 92.
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
SMC 2013 [86]	Pacjenci uzależnieni od a alkoholu niewymagający detoksykacji z wysokim lub bardzo wysokim poziomem DRL utrzymującym się co najmniej 2 tygodnie od wstępnej oceny	Nalmefen+ interwencja psychospołeczna vs interwencja psychospołeczna	Model MarkoWa, CUA	5 lat, dl. cyklu 1 miesiąc w pierwszym roku i 1 rok w kolejnych latach	Szkocja	$\Delta QALY = 0,0722$ Nalmefen+ interwencja psychospołeczna dominuje	3,5% koszty, 3,5% efekty zdrowotne