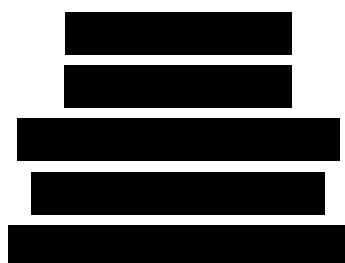




Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson)
stosowany w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia
medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od
narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15.
roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na
uzależnienie

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)



Kraków, maj 2015

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

| | | | |
|--|--|-------------------|--------------------|
| <p>Analizę problemu decyzyjnego opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)</p> | <p>Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792</p> | | |
| <p>Autorzy analizy problemu decyzyjnego</p> | <p>Imię i nazwisko (inicjały)</p> | <p>Stanowisko</p> | <p>Wkład pracy</p> |
| | <p>[REDACTED]</p> | <p>[REDACTED]</p> | <p>[REDACTED]</p> |
| | <p>[REDACTED]</p> | <p>[REDACTED]</p> | <p>[REDACTED]</p> |
| | <p>[REDACTED]</p> | <p>[REDACTED]</p> | <p>[REDACTED]</p> |
| | <p>[REDACTED]</p> | <p>[REDACTED]</p> | <p>[REDACTED]</p> |
| <p>Analiza problemu decyzyjnego została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)</p> | <p>Reckitt Benckiser (Poland) S.A. ul. Wołoska 22 02-675 Warszawa</p> | | |
| <p>Konflikt interesów</p> | <p>Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.</p> | | |

SPIS TREŚCI

| | |
|---|----|
| INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO | 4 |
| ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE PROBLEMU DECYZYJNEGO NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU | 6 |
| STRESZCZENIE | 7 |
| 1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD) | 10 |
| 2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM..... | 11 |
| 2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA | 11 |
| 2.2. KLASYFIKACJA UZALEŻNIENIA OD NARKOTYKÓW (W TYM OPIOIDOWYCH)..... | 14 |
| 2.3. ETIOLOGIA I CZYNNIKI RYZYKA UZALEŻNIENIA OD NARKOTYKÓW (W TYM OPIOIDOWYCH)..... | 15 |
| 2.4. DIAGNOSTYKA, ROZPOZNIANIE I OBJAWY UZALEŻNIENIA OD NARKOTYKÓW (W TYM OPIOIDOWYCH)..... | 17 |
| 2.5. KONSEKWENCJE WYNIKAJĄCE Z UZALEŻNIENIA OD NARKOTYKÓW (W TYM OPIOIDOWYCH) | 17 |
| 2.6. ROKOWANIE | 18 |
| 2.7. EPIDEMIOLOGIA UZALEŻNIENIA OD NARKOTYKÓW (W TYM OPIOIDOWYCH)..... | 19 |
| 2.8. CEL I SPOSOBY LECZENIA UZALEŻNIENIA OD NARKOTYKÓW (W TYM OPIOIDOWYCH)..... | 27 |
| 2.9. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. <i>practice guidelines</i>)..... | 34 |
| 3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA | 38 |
| 4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERANTYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU..... | 38 |
| 4.1. WYBÓR POTENCJALNYCH KOMPARATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU)..... | 39 |
| 4.2. PODSUMOWANIE WYBORU KOMPARATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU)..... | 42 |
| 5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE) | 43 |
| 6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W LECZENIU SUBSTYTUCYJNYM UZALEŻNIENIA OD NARKOTYKÓW OPIOIDOWYCH | 44 |
| 6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI | 44 |
| 6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH..... | 45 |
| 7. ASPEKTY KOSZTOWO-REFUNDACYJNE | 47 |
| 7.1. AKTUALNA SYTUACJA REFUNDACYJNA PRODUKTU LECZNICZEGO SUBOXONE® | 47 |
| 7.2. PROPONOWANY SPOSÓB ROZSZERZENIA DOSTĘPU DO WNIOSKOWANEJ TECHNOLOGII..... | 50 |
| 7.3. KALKULACJA CEN I WYSOKOŚCI LIMITU FINANSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO SUBOXONE® | 53 |
| 7.4. KALKULACJA KOSZTU STOSOWANIA DLA NFZ I PACJENTA PRODUKTU LECZNICZEGO SUBOXONE® | 55 |
| 7.5. STRATEGIA FINANSOWANIA KOMPARATORÓW ZE ŚRODKÓW PUBLICZNYCH..... | 56 |
| 8. BIBLIOGRAFIA | 58 |
| 9. SPIS TABEL..... | 64 |

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

| Akronim | Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa) |
|----------------|---|
| AHRO | ang. <i>Agency for Healthcare Research and Quality</i> ; Agencja Badań i Jakości Opieki Zdrowotnej |
| AIDS | ang. <i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i> ; Zespół nabytego niedoboru odporności |
| AOTMIT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| APA | ang. <i>American Psychiatric Association</i> ; Amerykańskie Towarzystwo Psychiatryczne |
| APD | Analiza Problemu Decyzyjnego |
| AWMSG | ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych |
| BAP | ang. <i>British Association for Psychopharmacology</i> ; Brytyjskie Stowarzyszenie Psychofarmakologiczne |
| CADTH | ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych |
| CAMH | ang. <i>Centre for Addiction and Mental Health</i> ; Centrum Uzależnień i Zdrowia Psychicznego |
| CBOS | Centrum Badania Opinii Społecznej |
| ChPL | Charakterystyka Produktu Leczniczego |
| CLcr | Klirens kreatyniny |
| D ₂ | Receptor dopaminergiczny typu 2 |
| DOR | ang. <i>δ-Opioid Receptor</i> ; Receptor opioidowy typu δ (delta) |
| DSM-IV-TR | ang. <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition Text Revision</i> ; Klasyfikacja zaburzeń psychicznych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego |
| EDPI | ang. <i>European Drug Policy Initiative</i> ; Projekt europejskiej polityki lekowej |
| EMA | ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja do spraw Leków |
| EMCDDA | ang. <i>European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction</i> ; Europejskie Centrum Monitorowania Narkotyków i Narkomanii |
| EU | ang. <i>European Union</i> ; Unia Europejska |
| HAS | fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> ; Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych |
| HBc | Antygen rdzeniowy wirusa zapalenia wątroby typu B |
| HBV | ang. <i>Hepatitis B Virus</i> ; Wirus zapalenia wątroby typu B |
| HCLU | ang. <i>Hungarian Civil Liberties Union</i> ; Węgierska Unia Wolności Obywatelskich |
| HCV | ang. <i>Hepatitis C Virus</i> ; Wirus zapalenia wątroby typu C |
| HDV | ang. <i>Hepatitis D Virus</i> ; Wirus zapalenia wątroby typu D |
| HIV | ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i> ; Ludzki wirus niedoboru odporności |
| HTA | ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych |
| ICD-10 | ang. <i>Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> ; Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych |
| INSIGHT | ang. <i>International Survey Informing Greater Insights in Opioid Dependence Treatment</i> ; Międzynarodowe badanie ukazujące sytuację w leczeniu uzależnienia od opioidów |

Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) stosowany w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie. Analiza problemu decyzyjnego.



| Akronim | Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa) |
|---------|---|
| IPiN | Instytut Psychiatrii i Neurologii |
| IQWiG | niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> ; Niemiecki Instytut Jakości i Efektywności w Ochronie Zdrowia |
| KBPN | Krajowe Biuro do spraw Przeciwdziałania Narkomanii |
| KOR | ang. <i>κ-Opioid Receptor</i> ; Receptor opioidowy typu κ |
| LAAM | ang. <i>L-Alpha-Acetylmethadol</i> ; L-α-acetylometaadol |
| LSD | ang. <i>Lysergic Acid Diethylamide</i> ; Dietyloamid kwasu D-lizergowego |
| MOR | ang. <i>μ-Opioid Receptor</i> ; Receptor opioidowy typu μ |
| NBH | ang. <i>National Board of Health</i> ; Narodowy Instytut Zdrowia |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| NICE | ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut ds. Doskonalenia Leczenia Klinicznego |
| NOR | ang. <i>Nociceptin Receptor</i> ; Receptor nocycetynowy |
| ORL | ang. <i>Opioid Receptor Like</i> ; Receptor podobny do opioidowego |
| OUN | Ośrodkowy układ nerwowy |
| PBAC | ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ; Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych |
| PICO | ang. <i>Population, intervention, comparison, outcome</i> ; Populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny |
| QT | Odcinek mierzony w zapisie elektrokardiograficznym |
| RCGP | ang. <i>Royal College of General Practitioners</i> ; Królewskie Kolegium Lekarzy Rodzinnych |
| RNA | ang. <i>Ribonucleic Acid</i> ; Kwas rybonukleinowy |
| ROD | ang. <i>Rapid Opioid Detoxification</i> ; Metoda szybkiej detoksykacji |
| SBU | ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada do spraw Oceny Technologii Medycznych |
| SIGN | ang. <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> ; Szkocka Międzyuczelniana Sieć Wytycznych |
| SMC | ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkockie Agencja Oceny Technologii Medycznych |
| UNODC | ang. <i>United Nations Office on Drugs and Crime</i> ; Biuro Narodów Zjednoczonych do spraw Narkotyków i Przemocności |
| URPL | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych |
| UROD | ang. <i>Ultra Rapid Opioid Detoxification</i> ; Metoda bardzo szybkiej detoksykacji |
| VAD | niem. <i>Vereniging voor Alcohol- en andere Drugproblemen</i> ; Stowarzyszenie uzależnionych od alkoholu i innych problemów narkotykowych |
| VTA | ang. <i>Ventral Tegmental Area</i> ; Pole brzuszne nakrywki |
| WFSBP | ang. <i>World Federation of Societies of Biological Psychiatry</i> ; Światowa Federacja Stowarzyszeń Psychiatrii Biologicznej |
| WHO | ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia |
| WLR | Wykaz leków refundowanych |
| WZW | Wirusowe zapalenie wątroby |

ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE PROBLEMU DECYZYJNEGO NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIEŚNIA 2012 ROKU

| Pojęcie | Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [86] |
|---|---|
| Porównanie | Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby. |
| Refundowana technologia opcjonalna | Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku. |
| Technologia | Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy. |
| Technologia opcjonalna | Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku. |

Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) stosowany w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie. Analiza problemu decyzyjnego.



STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Przedstawienie problemu decyzyjnego oraz określenie kierunków i zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia w odniesieniu do produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson, tabletki podjęzykowe) stosowanego w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [46].

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson, tabletki podjęzykowe) stosowanego w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) w ramach wykazu leków refundowanych (WLR) w analizowanym wskazaniu.

SCHEMAT PICO

Określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) obejmuje:

(P) populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), którą stanowią chorzy w wieku powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie substytucyjne (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych [46],

(I) interwencję wnioskowaną, którą stanowi podanie produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson),

(C) komparatory (interwencje alternatywne stosowane w analizowanym wskazaniu), które stanowią metadon, buprenorfina stosowana w monoterapii oraz placebo; założono również, że w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania efektywności klinicznej produktu łączonego z metadonem w zakresie twardych punktów końcowych przeprowadzone zostanie porównanie

buprenorfina vs metadon (szczegóły patrz rozdz. 4 niniejszego opracowania),

(O) wyniki zdrowotne (punkty końcowe istotne klinicznie) z zakresu skuteczności klinicznej: odsetek pacjentów kontynuujących udział w programie terapii/badaniu (retencja), odsetek pacjentów, którzy uzyskali negatywne wyniki badań toksykologicznych moczu na obecność metabolitów nielegalnych opioidów (oraz innych uzależniających narkotyków lub leków), odsetek pacjentów, którzy stosowali opioidy (oraz inne substancje uzależniające), odsetek pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie (ukończenie fazy indukcji), odsetek pacjentów, którzy odczuwali chęć sięgnięcia po opioidy (głód narkotyku), ogólny stan zdrowia, zadowolenie pacjenta z zastosowanej terapii, stosowanie się do zaleceń lekarskich, długość abstynencji od nielegalnych opioidów (oraz innych substancji uzależniających), czas trwania leczenia, czas trwania stosowania opioidów (oraz innych substancji uzależniających), odsetek pacjentów, którzy ukończyli udział w badaniu, średni czas pozostawiania w badaniu, redukcja stosowania opioidów, ryzyko nawrotu do uzależnienia, ryzyko niewłaściwego wykorzystania stosowanego leku, ryzyko zgonu, jakość życia oraz profilu bezpieczeństwa: ryzyko wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych (związanych lub niezwiązanych z zastosowanym leczeniem), ryzyko rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia określonych działań niepożądanych, ryzyko zgonu z powodu wystąpienia działań niepożądanych.

WNIOSKI DOTYCZĄCE ASPEKTÓW KLINICZNO-EPIDEMIOLOGICZNYCH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Definicja uzależnienia w rzeczywistości jest bardzo trudna – obejmuje zaburzenie podstawowych sfer funkcjonowania człowieka. Uzależnienie lekowe należy traktować jako złożoną chorobę ośrodkowego układu nerwowego, charakteryzującą się natrętnym, niekiedy niekontrolowanym dążeniem do użycia leku, jego poszukiwaniem i dążeniem do zdobycia za wszelką cenę, oraz używaniem mimo oczywistych poważnych zagrożeń dla zdrowia i życia [1]. Opioidy zaliczane są do substancji o dużym potencjale uzależniającym, powodują również szybkie narastanie tolerancji, wymagającej zwiększania dawki przyjmowanego narkotyku w celu uzyskania takich samych efektów. Nadużywanie narkotyków (w tym

opiodów) powoduje liczne szkody zdrowotne, do których zaliczyć należy: przedawkowania, zatrucia oraz powikłania związane z ich dożylnym przyjmowaniem. Konsekwencją przyjmowania narkotyków szczególnie w okresie młodzieńczym są: zaburzenia w zakresie rozwoju osobowości i tworzeniu wzorców zachowań oraz zakłócenie procesów edukacyjnych [2]. Wśród osób przyjmujących narkotyki pojawiają się również zachowania sprzeczne z dobrymi obyczajami (np. prostytutka) oraz konflikty z prawem [13].

Istotą leczenia substytucyjnego uzależnienia od opiodów jest zastąpienie nielegalnych narkotyków lekami działającymi agonistycznie w stosunku do receptora opiodowego, ale o korzystniejszych właściwościach farmakologicznych i farmaceutycznych. Leczenie substytucyjne w połączeniu z interwencjami psychospołecznymi uważa się za najskuteczniejszą metodę leczenia osób uzależnionych od opiodów [11].

Produkt leczniczy Suboxone® jest lekiem złożonym, w skład którego wchodzi buprenorfina i nalokson. U osób uzależnionych buprenorfina łącząc się z receptorem, znosi objawy zespołu abstynencyjnego, dodatkowo nalokson obecny w preparacie w przypadku niezgodnego ze wskazaniem zastosowania dożylnego wywołuje wystąpienie zespołu abstynencyjnego i blokuje euforyczne własności buprenorfiny (co zniechęca chorego do podawania leku w sposób dożylny) [46].

Wytyczne praktyki klinicznej opracowane przez: Brytyjskie Stowarzyszenie Psychofarmakologiczne (ang. *British Association for Psychopharmacology*; BAP) [114] i Królewskie Kolegium Lekarzy Rodziny (ang. *Royal College of General Practitioners*; RCGP) [42], duński Narodowy Instytut Zdrowia (ang. *National Board of Health*; NBH) [40], kanadyjskie Centrum Uzależnień i Zdrowia Psychicznego (ang. *Centre for Addiction and Mental Health*; CAMH) [39], amerykański *U.S. Department of Health and Human Services* [43], [97], norweski *Helsedirektoratet* [44] i Światową Federację Towarzystw Psychiatrii Biologicznej (ang. *World Federation of Societies of Biological Psychiatry*; WFSBP) [111], rekomendują produkt łączony buprenorfina/nalokson w analizowanym wskazaniu. Polskie wytyczne praktyki klinicznej również

rekomendują stosowanie w leczeniu substytucyjnym produktu łączonego buprenorfina/nalokson [12].

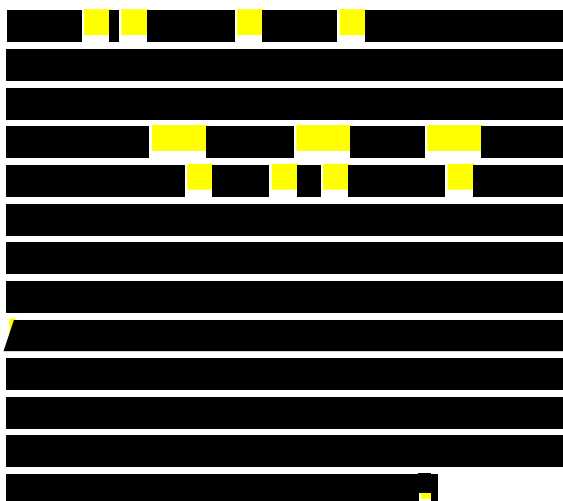
Do chwili obecnej (maj 2015 rok) Rada Konsultacyjna, Rada Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz Prezes AOTMiT **nie wydali żadnych stanowisk/rekomendacji w sprawie finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Suboxone®** stosowanego w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opiodowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [85].

Produkt leczniczy Suboxone® jest obecnie (maj 2015 rok) rekomendowany przez następujące światowe agencje oceny technologii medycznych: kanadyjska CADTH [65], francuska HAS [70], szkocka SMC [68] oraz walijska AWMSG [67]. Produkt leczniczy Suboxone® nie jest rekomendowany przez australijską agencję PBAC w analizowanym wskazaniu [98] (2013 rok; pozytywne rekomendacje w latach 2005, 2006, 2011 [60], [61], [62]). Z kolei pozostałe zagraniczne agencje HTA: brytyjska NICE [78], niemiecka IQWiG [81] oraz szwedzka SBU [80] nie oceniały do tej pory (maj 2015 rok) zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Suboxone® stosowanego w analizowanym wskazaniu.

WNIOSKI DOTYCZĄCE ASPEKTÓW REFUNDACYJNO-KOSZTOWYCH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Aktualnie (maj 2015) potencjalne komparatory dla produktu leczniczego Suboxone® są współfinansowane ze środków publicznych w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym [116], niemniej aktualnie żaden nie jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego uzależnienia od narkotyków opiodowych, u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia).

Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) stosowany w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie. Analiza problemu decyzyjnego.



Na koszt wskazanych powyżej świadczeń składają się również konsultacje lekarskie i koszt personelu, co sprawia, że wskazana powyżej dysproporcja w udziale kosztu zakupu leku w koszcie całkowitym świadczeń medycznych programu leczenia substytucyjnego NFZ przekłada się na niski zakres wykorzystania produktu leczniczego Suboxone® w leczeniu substytucyjnym pacjentów z analizowanej populacji.

W chwili obecnej w Polsce leczenie substytucyjne pacjentów z analizowanej populacji przeprowadzane jest w ramach programu leczenia substytucyjnego NFZ (kod zakresu świadczeń 04.1740.008.02) [121], [122]. Leczenie substytucyjne regulowane jest w ramach Ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii [89], której aktem wykonawczym jest Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 1 marca 2013 roku [50].

Firma Reckitt Benckiser (Poland) S.A., wnioskuje o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla produktu leczniczego Suboxone® (buprenorfina i nalokson w stosunku 4:1, kody EAN: 5909990043088 i 5909990043101) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od narkotyków opioidowych przeprowadzanym w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego wśród pacjentów, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie.

W ramach programu leczenia substytucyjnego NFZ dostępne są 4 świadczenia medyczne umożliwiające zastosowanie metadonu (5.15.22.0000022 i 5.15.22.0000023) lub innej substancji czynnej (5.15.22.0000024 i 5.15.22.0000025) w ramach leczenia substytucyjnego, z podaniem leku w lokalizacji (5.15.22.0000022 i 5.15.22.0000024) lub z wydaniem leku pacjentowi do domu (5.15.22.0000023 i 5.15.22.0000025) [121], [122].

Zgodnie z zapisami art. 15 Ustawy [115], w przypadku refundacji produktu leczniczego Suboxone® w ramach Wykazu refundowanych leków jedyną możliwą strategią refundacyjną jest podjęcie jego współfinansowania ze środków publicznych w odrębnej, nowoutworzonej grupie limitowej w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym [116]. Przy zastosowaniu zasad, o których mowa w art. 14 Ustawy [115], produktowi leczniczemu Suboxone® zostanie przypisany ryczałtowy poziom odpłatności pacjenta.



1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)

Celem niniejszej analizy jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do zastosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) stosowanego w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych, u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie.

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w ramach wykazu leków refundowanych (WLR) w analizowanym wskazaniu.

W analizie problemu decyzyjnego zostaną uwzględnione następujące aspekty:

- opis zagadnień kontekstu klinicznego uwzględniający przedstawienie analizowanej populacji i problemu zdrowotnego (w tym danych epidemiologicznych),
- przedstawienie zidentyfikowanych, aktualnych standardów postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu (ang. *practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
- przedstawienie interwencji wnioskowanej (produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson, tabletki podjęzykowe) z punktu widzenia farmakologicznego,
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać interwencję wnioskowaną w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla komparatorów (interwencji alternatywnych stosowanych w analizowanym wskazaniu),
- przedstawienie wyników zdrowotnych (punktów końcowych) rozpatrywanych w ramach analizy klinicznej,
- przedstawienie stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania technologii wnioskowanej i komparatorów w analizowanym wskazaniu,
- przedstawienie rekomendacji finansowych wybranych światowych agencji HTA, dotyczących produktu łączonego: buprenorfina/nalokson oraz komparatorów w analizowanym wskazaniu,
- wstępny zarys strategii refundacyjno-kosztowej w odniesieniu do produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson, tabletki podjęzykowe) stosowanego w analizowanym wskazaniu.

Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) stosowany w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie. Analiza problemu decyzyjnego.



2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM

Populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem do stosowania ocenianej technologii lekowej (produkt leczniczy Suboxone®; produkt łączony: buprenorfina/nalokson, tabletki podjęzykowe), stanowią dorośli pacjenci i młodzież powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie substytucyjne (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) ze względu na uzależnienie od narkotyków opioidowych [46].

Charakter analizowanej populacji został określony w oparciu o: zarejestrowane wskazania do stosowania produktu leczniczego Suboxone® [46], charakter pacjentów, dla których umożliwiono leczenie substytucyjne w Polsce [50], [89] oraz zakres wnioskowanego wskazania.

Zarejestrowane wskazanie do stosowania ocenianego leku obejmuje: „leczenie substytucyjne uzależnienia od narkotyków opioidowych, w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego. Celem dodania naloksonu jest zniechęcenie do używania leku dożylnie, niezgodnie z zaleceniami. Leczenie jest przeznaczone dla dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 15 lat, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie” [46].

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 1 marca 2013 roku, do leczenia substytucyjnego kwalifikują się pacjenci, którzy: są uzależnieni od opioidów, ukończyli 18. rok życia i wyrazili zgodę na podjęcie leczenia w ramach programu i przestrzeganie jego wymagań [50].

Zgodnie z wynikami badania kwestionariuszowego (wyniki badania kwestionariuszowego zaprezentowano i omówiono na etapie Analizy ekonomicznej) w chwili obecnej żaden pacjent w wieku poniżej 18. roku życia nie jest poddawany leczeniu substytucyjnemu. Nie są dostępne również informacje na temat potencjalnej liczby pacjentów w wieku od 15. do 18. roku życia, którzy byłiby predysponowani i wyrażali chęć udziału w terapii substytucyjnej z wykorzystaniem wnioskowanej technologii.

Na tej podstawie należy sądzić, iż pozytywna decyzja dotycząca rozważanego problemu decyzyjnego z dużym prawdopodobieństwem będzie pomijać pacjentów w wieku poniżej 18. roku życia.

2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA

Narkotyki zaliczane są do tzw. substancji psychoaktywnych, które charakteryzuje wpływ na centralny układ nerwowy oraz wywoływanie zmian psychicznych (obejmujących m.in.: euforię, zmieniony odbiór

rzeczywistości, iluzje, omamy, zaburzenia pamięci) oraz fizycznych (np. wzrost ciśnienia tętniczego krwi, przyspieszenie tętna, pobudzenie). Narkotyki przyjmowane są zarówno w celu doznania przyjemności czy zmiany świadomości, jak również w celu uzyskania określonego nastroju lub przeżycia ekstremalnych doznań. Przewlekłe ich przyjmowanie może prowadzić do uzależnienia [28].

Definicja uzależnienia w rzeczywistości jest bardzo trudna – obejmuje zaburzenie podstawowych sfer funkcjonowania człowieka. Uzależnienie lekowe należy traktować jako złożoną chorobę ośrodkowego układu nerwowego, charakteryzującą się natrętnym, niekiedy niekontrolowanym dążeniem do użycia leku (głód narkotykowy, ang. *craving*), jego poszukiwaniem i dążeniem do zdobycia za wszelką cenę oraz używaniem, mimo oczywistych, poważnych zagrożeń dla zdrowia i życia. **Uzależnienie można również zdefiniować jako ciężką, przewlekłą chorobę, która charakteryzuje się nawrotami występującymi nawet po długich okresach abstynencji i często doprowadza do utraty zdrowia (np. w wyniku zakażeń wirusowych)** [1], [2].

Opioidy są grupą substancji, które wywołują efekty swojego działania przez oddziaływanie z receptorami opioidowymi. Należą do nich zarówno substancje pochodzenia roślinnego pierwotnie uzyskiwane z opium (obecnie syntetyzowane w warunkach laboratoryjnych – morfina i kodeina), syntetyczne pochodne (m.in.: heroina, metadon, buprenorfina, fentanyl, loperamid, tramadol, hydromorfon), jak również endogenne opioidy (występujące naturalnie w organizmie człowieka – endorfiny, enkefaliny i dynorfiny). Substancje z grupy opioidów oddziałują poprzez wiązanie się z receptorami opioidowymi, wśród których wyróżniane są trzy typy klasycznych receptorów opioidowych: receptory MOR (μ , μ), DOR (δ , δ) i KOR (κ , κ) oraz jeden receptor nieklasyczny NOR (ang. *opioid receptor like ORL1*), a w ich obrębie szereg podtypów [59]. Leki z grupy opioidów w medycynie stosowane są przede wszystkim w terapii bólu, w tym łagodzeniu silnego bólu nowotworowego [18].

W Polsce najczęściej stosowanymi nielegalnymi opioidami są: brązowa heroina (ang. *brown sugar*) oraz „kompot”, który jest otrzymywany ze słomy makowej, pochodzącej z maku sianego w warunkach domowych, zawierającego znaczne ilości morfiny. Inne, rzadziej używane opioidy to: „makiwara” (również otrzymywana ze słomy makowej), kodeina, biała heroina oraz petydyna, morfina, metadon i opium. Większość opioidów (poza makiwarą i opium) może być (i najczęściej jest) przyjmowana dożylnie [2].

Opioidy zaliczane są do substancji o dużym potencjale uzależniającym, powodują również szybkie narastanie tolerancji na nie. Pierwszy kontakt z opioidami związany jest zazwyczaj z ich paleniem (np. brązowa heroina) lub podawaniem drogą doustną (np. makiwara, tramal), później pojawia się stosowanie dożylnie. Rozwój uzależnienia od opioidów jest w niewielkim stopniu zależny od

Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) stosowany w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie. Analiza problemu decyzyjnego.



drogi ich przyjmowania, stąd złudne jest spotykane często wśród osób nadużywających opioidów przekonanie, że palenie heroiny nie uzależnia. Zespół uzależnienia od substancji psychoaktywnych może rozwinąć się w krótkim czasie, liczącym nawet w tygodniach [2].

Do podstawowych objawów spowodowanych przyjęciem opioidów należą: euforia, błogostan, uspokojenie i spowolnienie psychoruchowe, zmniejszenie uczucia głodu, potrzeb seksualnych, subiektywne odczuwanie ciepła. Zastosowanie opioidów powoduje również następujące objawy somatyczne: zmniejszenie odczuwania bólu, reaktywności ośrodka kaszlu, wydzielania soków żołądkowych, perystaltyki jelit, obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, bradykardię, zwężenie źrenic i osłabienie ich reakcji na światło. W czasie rozwoju uzależnienia odczuwanie euforii zmniejsza się, ale utrzymuje się poczucie spokoju oraz zubożenie na przykre odczucia i problemy [2].

Pragnienie przyjmowania narkotyku (głód psychiczny) oraz nawrót stanowią główne objawy uzależnienia i są odpowiedzialne za niepowodzenia stosowanych terapii. Głód psychiczny narkotyku oznacza stan psychiczny, w którym występują myśli przymusowe o przyjęciu danej substancji, uczucie dyskomfortu, niekiedy napięcia wewnętrznego, zaburzenia koncentracji uwagi. Nawrót natomiast występuje po pewnym okresie utrzymywania abstynencji i charakteryzuje się ponownym wystąpieniem objawów uzależnienia. Może być on sprowokowany zarówno „złamaniem abstynencji”, jak również może wystąpić bez przyjęcia substancji psychoaktywnej. Konsekwencjami przyjmowania środków psychostymulujących są zaburzenia psychiczne i zaburzenia zachowania. Do najgroźniejszych powikłań stosowania substancji psychoaktywnych (w tym opioidów) zaliczyć należy: rozwój uzależnienia, wystąpienie zespołu abstynencyjnego, zaburzenia psychotyczne (w tym rezydualne i późno ujawniające się zaburzenia) oraz ostre zatrucia. Stany te często wymagają leczenia farmakologicznego w połączeniu z oddziaływaniami psychologicznymi [2].

Przewlekłe stosowanie substancji uzależniających prowadzi również do wytworzenia fizycznego uzależnienia, które charakteryzuje się występowaniem określonego zespołu zachowań i objawów towarzyszących odstawieniu leku lub podaniu antagonisty leku uzależniającego (zespół abstynencyjny, odstawienny) [4]. Wystąpienie zespołu odstawiennego jest wynikiem wytworzonej podczas długotrwałego stosowania substancji uzależniających tolerancji oraz mechanizmów mających na celu utrzymanie homeostazy organizmu, które w przypadku odstawienia substancji uzależniającej działają niejako „w próżni”, niehamowane przez obecność leku [1].

Zespół abstynencyjny (odstawienny) jest charakterystyczny dla danej substancji psychostymulującej, a jego przebieg jest ograniczony w czasie. Nasilenie objawów zespołu abstynencyjnego zależy od częstości przyjmowania i wielkości dobowej dawki narkotyku w okresie ostatnich 3–4 tygodni. Z klinicznego punktu widzenia istotne jest, że nasilenie zespołu abstynencyjnego jest w niewielkim

stopniu związane z czasem trwania poprzedzającego go ciągu przyjmowania substancji psychoaktywnej. Objawy opioidowego zespołu abstynencyjnego najczęściej opisywane są jako grypopodobne o nasileniu umiarkowanym, rzadko ciężkim. Wśród obiektywnych objawów zespołu odstawienia od opioidów wymienić należy: rozszerzenie źrenic, wzrost ciśnienia tętniczego krwi, przyspieszenie tętna, wzrost temperatury ciała, piloerekcję, wysięk z nosa, łzawienie, poty, kichanie, biegunkę, wymioty, zaburzenia snu. Występowanie opioidowego zespołu abstynencyjnego wiąże się również z subiektywnymi odczuciami, takimi jak: pragnienie narkotyku, bóle stawowo-mięśniowe, dreszcze, nudności, bóle, skurcze żołądka, drażliwość, osłabienie [2].

Szczyt nasilenia objawów abstynencyjnych dla opioidów występuje w 2.–5. dobie od odstawienia narkotyku, natomiast objawy ostrej fazy opioidowego zespołu abstynencyjnego utrzymują się do 10 dni. Zespół abstynencyjny zwykle jest lepiej tolerowany przez osoby uzależnione od dawna w przeciwieństwie do osób uzależnionych od niedawna. Uważa się, że w zdecydowanej większości przypadków niepowikłany opioidowy zespół abstynencyjny nie stanowi zagrożenia dla życia [5].

2.2. KLASYFIKACJA UZALEŻNIENIA OD NARKOTYKÓW (W TYM OPIOIDOWYCH)

Zgodnie z informacjami podanymi na stronie Krajowego Biura Do Spraw Przeciwdziałania Narkomanii w Polsce obowiązuje podział substancji psychoaktywnych na trzy główne grupy:

- **alkohol, opioidy, leki uspokajające i nasenne (działające głównie rozluźniająco, uspokajająco, nasennie),**
- kanabinoły i inne substancje halucynogenne, lotne rozpuszczalniki (działające głównie euforycznie, powodujące omamy, urojenia),
- kokaina i inne substancje stymulujące, nikotyna (działające pobudzająco, podwyższające nastrój) [28].

Istnieje też nieformalny i dosyć mylący podział na tzw. narkotyki twarde i miękkie. Określenie twarde ma charakteryzować substancje, których stosowanie jest niebezpieczne i może prowadzić do silnego uzależnienia (kokaina, heroina, morfina) oraz narkotyki miękkie, które uważa się za bezpieczne i uzależniające w niewielkim stopniu (głównie marihuana, haszysz czy LSD) [28].

Podział substancji psychoaktywnych według Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. *International Classification of Diseases and Related Problems 10th Revision*; ICD-10) opiera się na następujących kryteriach:

- powszechność stosowania,
- powodowanie problemów zdrowotnych oraz społecznych,
- sposób przyjmowania [7].

Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) stosowany w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie. Analiza problemu decyzyjnego.



Klasyfikacja ICD-10 z 2010 roku wyróżnia zaburzenia psychiczne i zachowania spowodowane przyjmowaniem następujących substancji psychoaktywnych: alkoholu, **opiodów**, kanabinoli, leków uspokajających i nasennych, kokainy, innych niż kokaina substancji stymulujących, w tym kofeiny, substancji halucynogennych, tytoniu, lotnych rozpuszczalników, używaniem kilku substancji psychoaktywnych lub innych substancji niż wyżej wymienione. Do zaburzeń psychicznych i zachowań spowodowanych przyjmowaniem powyższych substancji psychoaktywnych zaliczono m.in.: ostre zatrucie, uzależnienie, zespół odstawienny, zaburzenia psychiczne, takie jak np. halucynacje, zaburzenia percepcji, lęki, urojenia oraz zaburzenia funkcji poznawczych, powracanie przebytych doznań, otępienie, zaburzenia afektywne [7].

Zgodnie z klasyfikacją DSM-IV-TR (ang. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision*) zaburzeń psychicznych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego rozróżnia się zaburzenia spowodowane następującymi substancjami: alkoholem, amfetaminą i pochodnymi amfetaminy, kofeiną, marihuaną, kokainą, halucynogenami, środkami wziewnymi, nikotyną, **opiodami**, fencyklidyną, środkami uspokajającymi, nasennymi i przeciwłękowymi, wieloma substancjami, innymi lub nieznanymi substancjami [8].

2.3. ETIOLOGIA I CZYNNIKI RYZYKA UZALEŻNIENIA OD NARKOTYKÓW (W TYM OPIOIDOWYCH)

Uzależnienie jest związane z bezpośrednim zaburzeniem jednego z wielkich układów funkcjonalnych mózgu – układu nagrody, a pośrednio zaburza również i pozostałe – układ pobudzenia, zwłaszcza emocjonalnego oraz układ poznawczy. Układ nagrody zaangażowany jest w regulację zasadniczych zachowań apetytywnych, nakierowanych na kontakt z korzystnymi i subiektywnie przyjemnymi sygnałami. Zasadniczą rolę w funkcjonowaniu układu nagrody pełni dopamina, a szczególnie neurony dopaminergiczne w strukturach limbicznych. Mezo limbiczny układ nagrody jest to szlak neuronalny, który obejmuje neurony dopaminergiczne, zlokalizowane w polu brzusznej nakrywki (ang. *Ventral Tegmental Area; VTA*) oraz miejsca projekcji tych neuronów. Struktury limbiczne, do których dochodzą włókna neuronalne z pola brzusznej nakrywki to jądro półleżące przegrody, brzuszno-przednia część jądra ogoniastego, ciało migdałowe i kora przedczołowa [1], [6]. Pobudzenie neuronów w polu brzusznej nakrywki prowadzi do wzrostu uwalniania dopaminy w jądrze półleżącym przegrody, czemu towarzyszy działanie określane jako pozytywnie wzmacniające. Mechanizm ten odpowiedzialny jest za działanie substancji psychostymulujących. Wspólnym efektem działania należących do różnych farmakologicznych grup leków uzależniających – opiodów, jak i innych leków uzależniających, takich jak: kokaina, amfetamina, etanol, nikotyna, tetrahydrokanabinol – jest właśnie wzrost wydzielania dopaminy w jądrze półleżącym przegrody. Efekt ten może wynikać zarówno z ich bezpośredniego działania na neurony dopaminowe (w ten sposób oddziałuje kokaina i amfetamina),

jak i z pośredniego wpływu (etanol, opioidy). Wzmacniające działanie opioidów jest mediowane głównie poprzez receptor opioidowy μ . Opioidy działają na układ dopaminowy zarówno w polu brzusznej nakrywki, gdzie blokują interneurony hamujące, jak również bezpośrednio w jądrze półleżącym przegrody, gdzie wywołują działanie wzmacniające poprzez receptory μ i δ [1], [3], [6].

Dopamina jest uwalniania z neuronów szczególnie podczas pierwszego (nieoczekiwanego) kontaktu z bodźcami nagradzającymi; jeśli bodźce te powtarzają się, pojawia się tolerancja. Tolerancja polega na coraz słabszym działaniu stosowanego leku, w tym osłabieniu jego działania nagradzającego, a tym samym konieczności zwiększania dawki leku w celu uzyskania tej samej odpowiedzi na stosowaną substancję. Tolerancja pojawia się przy stosowaniu większości substancji, na które rozwija się uzależnienie. Rozwój tolerancji związany jest z wytworzeniem zmian adaptacyjnych mających na celu utrzymanie homeostazy organizmu [1].

Tworząca się podczas uzależnienia tolerancja prowadzi do konieczności zwiększania dawki leku w celu uzyskania takiego samego efektu terapeutycznego, a zwiększone dawki leku jeszcze bardziej przyspieszają rozwój tej tolerancji. Zależność fizyczna powstająca podczas długotrwałego stosowania leków powoduje na tyle awersyjne zespoły odstawienia w przypadku niedoboru substancji uzależniającej, że pacjent zaczyna szukać leku nie dla nagrody (jaką on niesie bezpośrednio), ale dla uniknięcia nieprzyjemnych objawów abstynencji. Jednocześnie, długotrwałe stosowanie leków uzależniających powoduje tak zwaną tolerancję przewlekłą, związaną z trwałymi zmianami w mózgu, która jest przyczyną nawrotów pacjentów do nałogu po procesie odtrucia i prowadzi do zmian osobowości, przejawiających się m.in. poszukiwaniem leków powodujących dobre samopoczucie [1].

Rola czynników dziedzicznych w uzależnieniu została wykazana między innymi w badaniach przeprowadzonych nad bliźniakami i ich rodzinami [82], [83]. U podstaw osobniczego zróżnicowania podatności na uzależnienia leżą między innymi różnice w aktywności neurotransmisji dopaminowej, które zapewne można wyjaśnić częściowo przez różnice genetyczne. Aspektem dziedzicznym uzależnienia jest duża zmienność receptorów dopaminowych D_2 w mózgu ludzkim. Można przypuszczać, że u osób, u których występuje polimorfizm receptorów dopaminowych, ekspresja tych receptorów jest słabsza, a to może łączyć się z większą wrażliwością na nagradzające działanie narkotyków [1].

Badanie przekrojowe wykazało, że czynniki ryzyka rozwoju uzależnienia mogą się różnić pomiędzy krajami, jednak do tych, które są wspólne zaliczyć należy: wczesne rozpoczęcie nadużywania leków, stosowanie więcej niż jednego nielegalnego narkotyku oraz ujawnienie się chorób psychicznych przed 15. rokiem życia [16]. Liczne dane epidemiologiczne wskazują, iż z ryzykiem rozwoju uzależnienia od narkotyków ściśle korelują: zaburzenia lękowe, nastroju oraz zaburzenia osobowości [14], [15].

Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) stosowany w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie. Analiza problemu decyzyjnego.



Innymi czynnikami ryzyka, które niewątpliwie predysponują do rozpoczęcia nadużywania narkotyków są: sytuacja rodzinna, społeczna i ekonomiczna pacjentów. Rozpad rodziny, brak pracy, brak mieszkania, nieumiejętność dostosowania się do reguł społecznych, brak wystarczających środków do życia i perspektyw na dalsze życie to czynniki, które często doprowadzają do sięgnięcia, a później nadużywania substancji, które w szybki sposób doprowadzają do euforii i dają poczucie spokoju i zadowolenia [13].

2.4. DIAGNOSTYKA, ROZPOZNIANIE I OBJAWY UZALEŻNIENIA OD NARKOTYKÓW (W TYM OPIOIDOWYCH)

Zgodnie z kryteriami DSM-IV-TR, w rozpoznaniu objawów zespołu uzależnienia konieczne jest występowanie co najmniej 3 z poniższych objawów przez jakiś czas w okresie poprzedzającego roku:

- pragnienie, przymus, myśli natrętne związane z przyjmowaniem substancji,
- utrata kontroli nad przyjmowaniem leku (trudności w kontrolowaniu rozpoczęcia lub zakończenia przyjmowania substancji lub ilości przyjmowanej substancji),
- fizjologiczne objawy zespołu abstynencyjnego występujące po odstawieniu lub zmniejszeniu dawki leku,
- objawy tolerancji wymagające zwiększanie dawki substancji w celu uzyskania efektów, które początkowo były wywołane przez dawki niższe,
- zmiana stylu życia (zaniechanie zachowań niezwiązanych z narkotykiem, zwiększona ilość czasu poświęcona zdobywaniu substancji, jej przyjmowaniu lub odzyskiwaniu równowagi po odstawieniu),
- kontynuowanie przyjmowania substancji pomimo ewidentnych następstw i skutków [20].

2.5. KONSEKWENCJE WYNIKAJĄCE Z UZALEŻNIENIA OD NARKOTYKÓW (W TYM OPIOIDOWYCH)

Przyjmowanie jakichkolwiek środków psychostymulujących powoduje liczne szkody zdrowotne, do których zaliczyć należy: przedawkowania, zatrucia oraz powikłania związane z przyjmowaniem dożylnym: zakażenia wirusowe ludzkim wirusem niedoboru odporności (ang. *Human Immunodeficiency Virus*; HIV), zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B, wirusem zapalenia wątroby typu C, wirusem zapalenia wątroby typu D, posocznica, zapalenie i ropnie płuc, zapalenie wsierdzia, ropnie skóry, zapalenie szpiku kostnego, zakrzepowe zapalenie żył [2].

Uzależnienie od narkotyków wiąże się z takimi zmianami w psychice, które sprawiają, że poszukiwanie leku staje się głównym motywem życia osoby uzależnionej. Zależność ta rozwija się wskutek powstawania zmian adaptacyjnych pod wpływem stosowanego przewlekle narkotyku. Te właśnie

zmiany prowadzą do zmiany osobowości uzależnionego [1]. Konsekwencją przyjmowania narkotyków szczególnie w okresie młodzieńczym są: zaburzenia w zakresie rozwoju osobowości i tworzeniu wzorców zachowań oraz zakłócenie procesów edukacyjnych. Pojawiają się również zachowania sprzeczne z dobrymi obyczajami (np. prostytutcja) oraz konflikty z prawem. Zdobywanie narkotyku i bycie pod jego wpływem determinuje styl życia osób uzależnionych i ich zdrowie oraz wpływa destrukcyjnie na liczne aspekty ich życia (rozpad rodziny, utrata pracy, mieszkania, kontaktów z najbliższym otoczeniem) [2].

Jedną z najgroźniejszych metod przyjmowania opioidów jest dożylnie wstrzykiwanie heroiny. Prowadzi ono do współzakażenia HIV u około 30%, a WZW typu C 95% ludzi na świecie przyjmujących narkotyk w tej formie. Ta forma uzależnienia wymaga kilkukrotnego w ciągu doby wstrzykiwania sobie narkotyku. Związana z tym konieczność zdobycia środków finansowych na zakup nielegalnego narkotyku prowadzi zazwyczaj do kradzieży, prostytutcji i innych zachowań przestępczych [13].

Bardzo istotnym problemem jest również fakt przyjmowania środków psychostymulujących przez kobiety ciężarne. Używaniu nielegalnych substancji towarzyszą: niedożywienie, nieregularny tryb życia, choroby wszczepienne. Wszystkie te czynniki niekorzystnie wpływają na rozwój płodu, zwiększają ryzyko poronienia czy przedwczesnego porodu. U matek czynnie przyjmujących opioidy, jak również u leczonych substytucyjnie metadonem podczas ciąży wykazano cechy niedojrzałości i małą wagę urodzeniową noworodków. W grupie kobiet przyjmujących psychostymulanty w trakcie ciąży obserwuje się również zwiększenie zachorowalności wśród noworodków (zespoły abstynencyjne, zakażenia przenoszone drogą wszczepienną), jak również większe ryzyko porzucenia dziecka po urodzeniu [2].

2.6. ROKOWANIE

W skali świata i Europy szacuje się, że odpowiednio 4 i 5 przypadków zgonów na 100 000 osób spowodowanych jest nielegalnym używaniem narkotyków [14]. Główną przyczyną zgonów w populacji pacjentów uzależnionych od opioidów jest przedawkowanie narkotyków. Leczenie uzależnienia od opioidów jest możliwe i skuteczne, pod warunkiem właściwego doboru metody leczenia [17]. Dobrze prowadzone leczenie substytucyjne pozwala praktycznie wykluczyć poważne (wymagające hospitalizacji) przypadki przedawkowania, tym samym zmniejszyć około 3–4-krotnie śmiertelność w tej grupie chorych, do poziomu stwierdzanego w populacji ogólnej (z 87/100 000 rok do 17/100 000 rok) [13].

Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) stosowany w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie. Analiza problemu decyzyjnego.



2.7. EPIDEMIOLOGIA UZALEŻNIENIA OD NARKOTYKÓW (W TYM OPIOIDOWYCH)

2.7.1. EPIDEMIOLOGIA UZALEŻNIENIA OD NARKOTYKÓW (W TYM OPIOIDOWYCH) W POLSCE

W kwietniu 2012 w ramach badania przeprowadzonego na wniosek Funduszu Rozwiązywania Problemów Hazardowych na temat uzależnień za pośrednictwem Centrum Badania Opinii Społecznej (CBOS), poruszono problem narkomanii. Grupę badaną stanowiły osoby powyżej 15. roku życia. Ankietowanym zadawano pytania dotyczące używania substancji psychoaktywnych. Celem badania było ukazanie skali zjawiska w Polsce u wskazanej populacji wiekowej oraz porównanie tendencji używania nielegalnych substancji w stosunku do lat poprzednich. Otrzymane wyniki przedstawiono w poniżej tabeli [32].

Tabela 1. Wyniki badania opinii publicznej dotyczące postaw społeczeństwa wobec polityki narkotykowej, przeprowadzonego w Polsce w roku 2012 [32].

| Rodzaj substancji | Ogółem | Płeć | | Grupy wiekowe | | | | |
|---|--------|-----------|---------|---------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | | Mężczyźni | Kobiety | 15–24 lat | 25–34 lat | 35–44 lat | 45–54 lat | 55–64 lat |
| % | | | | | | | | |
| Konopie | 12,2 | 17,9 | 6,6 | 21,0 | 20,3 | 10,5 | 4,8 | 3,0 |
| Ecstasy | 1,1 | 1,6 | 0,7 | 1,4 | 3,2 | 0,5 | 0,2 | 0,0 |
| Amfetamina | 2,9 | 4,5 | 1,4 | 3,1 | 7,4 | 2,9 | 0,2 | 0,1 |
| Kokaina | 0,8 | 1,4 | 0,2 | 1,1 | 1,1 | 1,2 | 0,2 | 0,3 |
| Heroina | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,2 | 0,0 | 0,0 | 0,2 | 0,1 |
| Grzyby halucynogenne | 1,0 | 1,8 | 0,3 | 0,6 | 2,6 | 1,2 | 0,3 | 0,0 |
| LSD | 0,8 | 1,2 | 0,3 | 0,8 | 1,3 | 1,5 | 0,2 | 0,0 |
| Kompot (polska heroina domowej produkcji) | 0,2 | 0,3 | 0,1 | 0,3 | 0,3 | 0,0 | 0,3 | 0,3 |
| Dopalacze | 1,4 | 17,9 | 6,6 | bd. | | | | |
| Jakiegokolwiek narkotyki | 13,7 | 19,9 | 7,8 | 1,1 | 1,0 | 0,2 | 0,5 | 0,5 |

bd. – brak danych.

Według przytoczonych wyników aż 13,7% respondentów próbowało kiedykolwiek narkotyków. Najbardziej popularne wśród ankietowanej populacji są konopie indyjskie (spożycie przynajmniej raz w życiu zadeklarowało 12,2% osób). Ponad czterokrotnie niższe wskaźniki odnotowano w przypadku amfetaminy (2,9%). Przyjmowanie halucynogenów oraz ecstasy zanotowano na poziomie około 1%. Dodatkowo analiza danych zamieszczonych w powyższej tabeli wskazuje, że zdecydowanie więcej mężczyzn w porównaniu z kobietami używało większości wymienionych substancji – w przypadku

amfetaminy liczba stosujących mężczyzn była ponad dwukrotnie większa, niż w przypadku kobiet. Do używania marihuany przyznało się 17,9% mężczyzn oraz 6,6% kobiet. Wyjątkiem są takie substancje jak heroina czy kompot, których stosowanie wśród kobiet i mężczyzn wykazano na podobnym poziomie [32].

Wyniki badania opinii publicznej wskazują również, że **wśród użytkowników najbardziej rozpowszechnionych w Polsce substancji psychoaktywnych dominują osoby młode (25–34 lat)**. W tej grupie wiekowej największym powodzeniem cieszyła się marihuana, natomiast amfetamina oraz ecstasy są najbardziej rozpowszechnione wśród grupy 25–34-latków. Wśród przebadanych osób marihuanę próbował co piąty ankietowany 25–34-latek, natomiast wśród osób starszych częstotliwość była dwukrotnie mniejsza [32].

W tabeli 2 przedstawiono zależność w spożyciu substancji psychoaktywnych (narkotyków) w stosunku do różnych wartości socjodemograficznych, takich jak: miejsce wychowania oraz zamieszkania, wykształcenie, status zatrudnienia, stan cywilny, sytuację materialną oraz stosunek do wartości religijnych. W przeprowadzonym badaniu wykazano, że używanie narkotyków stanowi większy problem w dużych miastach – co czwarty pytany żyjący w mieście powyżej 500 tys. mieszkańców, zadeklarował eksperymentowanie z nielegalnymi substancjami odurzającymi. Warto podkreślić jest fakt, że odsetek mieszkańców miast, którzy przynajmniej raz mieli styczność z narkotykami (17,2%), jest dwa razy wyższy niż u respondentów zamieszkujących mniejsze miejscowości i wsie (8,1%). Przedstawione dane ukazują również, że odsetek pytanym próbującym narkotyków zależy od wykształcenia – największy procent stanowili ludzie mający wyższe oraz średnie wykształcenie (19,9% i 19,6% odpowiednio). Jednak, w przypadku osób zażywających narkotyki w ostatnim czasie (okres 12 miesięcy) wyniki przedstawiają się zgoła odmiennie. Chociaż uczniowie lub absolwenci szkół średnich są tutaj grupą dominującą (spożycie na poziomie 11,7%), to wśród osób z wyższym wykształceniem spożycie zadeklarowało tylko prawie 6% badanych (czyli ponad 3 razy mniej niż poprzednio). Nie zaobserwowano natomiast znaczących różnic w spożyciu wśród osób zatrudnionych i niezatrudnionych. Natomiast, największy poziom spożycia wykazano u uczniów, bądź studentów, a najmniejszy – u osób przebywających na rencie lub emerytów. W odróżnieniu od osób rozwiedzionych, w separacji lub wdowców największy poziom w eksperymentowaniu z narkotykami przedstawiono u osób niepozostających w żadnym związku partnerskim. Istotnym czynnikiem różnicującym okazała się sytuacja materialna respondentów. Największe spożycie narkotyków wykazano w grupie osób oceniającej swój status ekonomiczny jako bardzo dobry lub raczej dobry (17,0–18,4%). Omawiane badanie miało również na celu porównanie kontaktu z narkotykami u osób o różnych preferencjach religijnych. Wykazano, że największe spożycie zadeklarowały osoby niewierzące (aż 43% ankietowanych) i niepraktykujące (prawie 30%) [32].

Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) stosowany w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie. Analiza problemu decyzyjnego.



Tabela 2. Wyniki badania opinii publicznej dotyczące postaw społeczeństwa wobec polityki narkotykowej w zależności od danych socjodemograficznych, przeprowadzonego w Polsce w roku 2012 [32].

| Miejsce zamieszkania | Kiedykolwiek | 12 miesięcy | Status zatrudnienia | Kiedykolwiek | 12 miesięcy | Wykształcenie | Kiedykolwiek | 12 miesięcy | Udział w praktykach religijnych | Kiedykolwiek | 12 miesięcy |
|--|--------------|-------------|--------------------------------------|--------------|-------------|----------------------------|--------------|-------------|--|--------------|-------------|
| Wieś | 8,1 | 3,1 | Aktywnie pracujący | 15,4 | 4,0 | Podstawowe | 5,6 | 2,9 | Tak, zwykle kilka razy w tygodniu | 1,9 | 1,9 |
| Miasto do 19 999 mieszkańców | 17,5 | 5,3 | Rencista, emeryt | 3,9 | 1,0 | Gimnazjalne | 19,6 | 11,7 | Tak, raz w tygodniu | 6,8 | 1,9 |
| Miasto od 20 000 do 49 000 mieszkańców | 15,5 | 5,4 | Uczeń lub student | 21,3 | 13,3 | Zawodowe | 7,5 | 1,7 | Tak, średnio raz lub dwa razy w tygodniu | 13,5 | 4,6 |
| Miasto od 50 000 do 99 999 mieszkańców | 11,4 | 4,3 | Gospodyni domowa | 4,3 | 0,0 | Niepełne średnie | 16,9 | 8,8 | Tak, kilka razy do roku | 19,8 | 6,5 |
| Miasto od 100 000 do 499 999 mieszkańców | 13,9 | 4,0 | Bezrobotny | 13,6 | 5,7 | Średnie | 16,7 | 5,2 | Niepraktykujący | 29,9 | 12,8 |
| Miasto powyżej 500 000 mieszkańców | 26,9 | 10,7 | Niezatrudniony z innych powodów | 6,3 | 2,1 | Wyższe | 19,9 | 5,6 | Odmowa odpowiedzi | 7,7 | 7,7 |
| Stosunek do wiary | Kiedykolwiek | 12 miesięcy | Stan cywilny | Kiedykolwiek | 12 miesięcy | Ocena sytuacji materialnej | Kiedykolwiek | 12 miesięcy | Miejsce wychowania | Kiedykolwiek | 12 miesięcy |
| Głęboko wierzący | 7,1 | 2,4 | Kawaler, panna | 23,4 | 11,5 | Bardzo dobra | 17,0 | 8,9 | Miasto | 17,2 | 5,9 |
| Umiarkowanie wierzący | 11,9 | 3,5 | W związku małżeńskim lub partnerskim | 13,2 | 9,1 | Raczej dobra | 18,4 | 7,4 | | | |
| Umiarkowanie niewierzący | 42,9 | 18,4 | Rozwiedziony/a lub w separacji | 3,1 | 3,3 | Średnia | 11,8 | 3,4 | Wieś | 8,1 | 3,1 |
| Niewierzący | 43,9 | 25,2 | Wdowiec/wdowa | 0,8 | 0,8 | Raczej zła | 10,2 | 3,9 | | | |
| Odmowa odpowiedzi | 16,7 | 16,7 | | | | Bardzo zła | 11,5 | 3,8 | | | |

Porównując aktualne dane (2013 rok), z tymi z poprzednich lat (2006 rok oraz 2010 rok), można stwierdzić, że największe spożycie substancji psychoaktywnych zaobserwowano w 2010 roku, natomiast najnowsze pomiary wskazują podobny wskaźnik do tego z roku 2006. Obecnie obserwuje się największe z dotychczas notowanych spożycie marihuany [90].

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki badań CBOS przeprowadzone na zlecenie instytutu Psychiatrii i Neurologii oraz Krajowego Biura do Spraw Przeciwdziałania Narkomanii w latach 1992–2013 dotyczące zagadnienia nadużywania substancji psychoaktywnych przez młodzież w Polsce [36].

Tabela 3. Odsetek uczniów deklarujących kontakt z narkotykami/środkami odurzającymi w badaniach CBOS dotyczących problematyki używania narkotyków i środków odurzających wśród młodzieży Polsce [36].

| Czy w ciągu ostatniego roku używałeś(aś) narkotyków, środków odurzających? | Badania statutowe CBOS | | | Badanie IPiN* | Badania KBPN** | | | |
|--|------------------------|--------|--------|---------------|----------------|-------|--------|--------|
| | IV '92 | IV '94 | IV '96 | XII '99 | XII '03 | X '08 | XI '10 | XI '13 |
| Tak (%) | 5 | 10 | 10 | 18 | 24 | 15 | 16 | 18 |
| Nie (%) | 95 | 90 | 90 | 82 | 76 | 85 | 84 | 82 |

*Instytut Psychiatrii i Neurologii; **Krajowe Biuro ds. Przeciwdziałania Narkomanii.

Wyniki badań wskazują, iż w latach 1992–2003 liczba uczniów, którzy używali narkotyków w ciągu ostatniego roku systematycznie wzrastała (z 5% do 24%). W 2008 roku odsetek osób deklarujących kontakt z narkotykami zmniejszył się do 15% i utrzymał się na tym samym poziomie w roku 2010 (16%), natomiast w najnowszym badaniu (2013 rok) wzrósł do poziomu 18%, czyli tyle samo co w roku 1999. Substancją najczęściej zażywaną przez uczniów była marihuana i haszysz. Do przyjmowania jej kiedykolwiek przyznało się w 2013 roku 44% badanych, co oznacza wzrost o 4 punkty procentowe w stosunku do roku 2010. Ponadto, 88% osób ankietowanych, które deklarowały spożycie narkotyków w ciągu roku poprzedzającego najnowsze badanie, wymieniło konopie indyjskie. Kolejnymi najbardziej rozpowszechnionymi nielegalnymi substancjami były amfetamina i ecstasy, których spożycie sporadyczne, jak i w ciągu ostatniego roku, zadeklarowało mniej badanych niż w latach ubiegłych. W przypadku szeroko rozpowszechnionych w 2008 roku dopalaczy zaobserwowano największy spadek spożycia na przestrzeni kolejnych lat. U szczytu popularności tych substancji ich użycie wskazało w 2010 roku 13% badanych, natomiast w 2013 tylko 4% [36].

Dane z roku 2013 w odniesieniu do opioidów pokazują, że do przynajmniej jednokrotnego użycia heroiny przyznało się 1,6%, a do użycia tzw. polskiej heroiny (kompotu) 1,5% uczniów. Z kolei badania z roku 2009 ukazujące liczbę użytkowników opioidów w poszczególnych województwach pozwalają na obserwację, że największej przypadków spożycia tego typu substancji było w województwie mazowieckim, a najmniej – w opolskim [32], [36].

Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) stosowany w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie. Analiza problemu decyzyjnego.



Rok 2013 nie okazał się zaskakujący pod względem dostępności narkotyków, ponieważ 41% badanych nastolatków zadeklarowało niewiedzę co do miejsca, gdzie można nabyć tego typu substancję. Od 1999 roku liczba ta wzrosła o 8% (z 33%), jednak już od 2008 roku (40%), jak i obecnie, utrzymywała się na podobnym poziomie [36].

Najnowsze dostępne dane Instytutu Psychiatrii i Neurologii z 2011 roku pokazują, że do placówek szpitalnych przyjęto 14 150 osób z powodu problemów związanych z używaniem narkotyków, co stanowi nieznaczny spadek w stosunku do danych z roku 2010 rok (14 444 osoby). Większość pacjentów stanowili mężczyźni (73,8%), natomiast 7,8 % przyjętych stanowiły osoby nadużywające opiatów [32].

W ciągu ostatnich kilku lat w Polsce trend zgonów z powodu narkotyków jest w miarę stabilny. W 2008 roku odnotowano lekki wzrost śmiertelności z powodu narkotyków z 214 przypadków do 244 w 2009 roku [34]. Z kolei najnowsza analiza danych z 2011 wykazała lekki wzrost zgonów w stosunku do roku 2010 (285 z 261) [32]. W 2011 roku wśród osób, które przedawkowały śmiertelnie narkotyki 30% było płci żeńskiej [32] (39% w 2010 roku [31], 44% w 2008 roku i 36% w 2007 roku [35]). Średnia wieku ofiar stopniowo się obniża, ponieważ w 2011 roku wynosiła 37 lat [32], a w 2010 roku wynosiła 41 lat [31] (w 2008 roku 44 lata, w 2007 roku – 47 lat [35]). Najmłodsza osoba, która przedawkowała narkotyki w Polsce w 2008 roku miała 15 lat. **W przypadkach, gdy jako pierwszą przyczynę śmiertelnego zatrucia podano rodzaj substancji, najwięcej było zmarłych z powodu opioidów** - 7 osób [35].

Osoby używające narkotyków w sposób dożylny są w najwyższym stopniu narażone na problemy zdrowotne wywołane ich przyjmowaniem, takie jak: zakażenia przenoszone przez krew (np. HIV/AIDS, wirusowe zapalenie wątroby) lub przedawkowanie narkotyków [30].

W 2012 roku w Polsce zarejestrowano 1 583 przypadki zachorowań na WZW typu B, z czego 4,9% stanowiły przypadki z ostrą formą zakażenia. U 4 pacjentów do zakażenia doszło drogą iniekcji [84]. W tym samym roku odnotowano 2 292 przypadki zakażeń WZW typu C i liczba ta utrzymuje się na podobnym poziomie, w stosunku do lat poprzednich [86]. Jak wynika z raportu przygotowanego przez Społeczny Komitet ds. AIDS aż 71,6% osób wstrzykujących środki odurzające zakażonych jest WZW typu C [99].

Najnowsze dane dotyczące nowych zakażeń HIV oraz nowych zachorowań na AIDS wśród iniekcyjnych użytkowników narkotyków w Polsce pochodzą z 2012 roku. W badaniu przeprowadzonym przez Państwowy Zakład Higieny na zlecenie Krajowego Biura do spraw Przeciwdziałania Narkomanii pt.: „Zakażenia HIV i zachorowania na AIDS w Polsce w 2012 roku” ujawniono, że w tym roku liczba

zakażonych wirusem HIV wynosiła 1 093 osób i jest to o 2,3% mniej niż w roku poprzednim. W ponad połowie przypadków nie było możliwości określenia drogi zakażenia, jednak w pozostałych, zakażenia wywołane przyjmowaniem substancji odurzających stanowiły trzecią co do wielkości grupę (8,8% – 43 osoby) [33]. W roku 2006 w Polsce raportowano 128 przypadków zakażenia wirusem HIV, natomiast w latach 2009, 2010 i 2011 odpowiednio 59, 50 i 60 przypadków. Nowe zachorowania na AIDS wśród iniekcyjnych użytkowników narkotyków w roku 2009, 2010 i 2011 wynosiły odpowiednio 54, 60 i 98 przypadków. Powyższe dane wskazują, iż w roku 2011 nastąpił pewien wzrost w porównaniu do roku 2010, szczególnie w odniesieniu do nowych zachorowań na AIDS [31]. Wśród 155 chorych rozpoznanych w roku 2012, w 57 przypadkach do zakażenia mogło dojść na drodze wstrzykiwania substancji psychoaktywnych [33]. Według danych Wojewódzkich Stacji Sanitarно-Epidemiologicznych (SANEPID) od roku 1985 (czyli od momentu wprowadzenia rutynowego systemu nadzoru epidemiologicznego nad HIV/AIDS w Polsce) do końca 2012 roku zarejestrowano 16 562 przypadki zakażeń HIV. Osoby używające narkotyków w iniekcjach stanowiły 36% (5 970 osób) [32].

W 2012 roku odnotowano rekordową liczbę przestępstw stwierdzonych z ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii – 76 358, z czego najwięcej z nich dotyczyło posiadania narkotyków (37 540 – 49% wszystkich przestępstw). W porównaniu do roku poprzedniego nastąpił wzrost o 2%. Przestępstwa z powodu opiatów stanowią niewielki procent wszystkich spraw, w 2011 roku niecałe 2%, a w 2012 roku 1,5%. Terapię nastawioną na abstynencję od substancji psychoaktywnych realizowano w 15 oddziałach terapeutycznych (programy 6-miesięczne). W ten sposób leczono łącznie 1493 skazanych. W 2012 roku realizowano 7 programów substytucji przy użyciu metadonu w 23 jednostkach organizacyjnych Służby Więziennej. W powyższych 23 jednostkach penitencjarnych leczyło się łącznie 143 pacjentów [32].

2.7.2. EPIDEMIOLOGIA UZALEŻNIENIA OD NARKOTYKÓW (W TYM OPIOIDOWYCH) NA ŚWIECIE

Dożylne używanie heroiny jest ściśle związane z występowaniem poważnych problemów zdrowotnych w Europie, takich jak: zakażenia przenoszone przez krew lub przedawkowanie. Według danych pochodzących z 12 krajów Unii Europejskiej nawet do 6 osób na 1 000 przyznało się do wstrzykiwania narkotyków. Odsetek użytkowników opioidów drogą iniekcji różni się w krajach Unii wynosząc 6% w Niderlandach, a na Litwie nawet 100% [30].

W latach 2007–2012 w Norwegii zaobserwowano malejącą liczbę przypadków zakażenia WZW typu C przez osoby przyjmujące narkotyki drogą wstrzykiwania. W 18 krajach, w których dostępne są dane z lat 2011–2012, wstrzykiwanie narkotyków było przyczyną 64% wszystkich rozpoznanych przypadków WZW typu C oraz 50% ostrych przypadków WZW typu C. W przypadku wirusowego

Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) stosowany w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie. Analiza problemu decyzyjnego.



zapalenia wątroby typu B osoby wstrzykujące narkotyki stanowią 9% wszystkich zgłoszonych przypadków oraz 21% przypadków ostrych [30].

W raporcie z roku 2014 sporządzonego przez Europejskie Centrum Monitorowania Narkotyków i Narkomanii (ang. *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction*; EMCDDA) oszacowano, że w 2012 roku liczba osób używających opioidów w Europie sięgała 0,4%, co odpowiada 1,3 mln uzależnionych w wieku 15-64 lat. Wśród pacjentów zgłaszających się na leczenie aż 46% stanowią osoby uzależnione od opioidów (głównie heroiny). Natomiast zaobserwowano ogólną tendencję spadkową w liczbie osób rozpoczynających terapię w Europie. Najwięcej zgłoszeń zanotowano w 2007 roku (59 tys.), natomiast już pięć lat później było ich znacznie mniej (31 tys.). Wśród osób leczonych z uzależnienia od opioidów, 10% nadużywało innych substancji opioidowych niż heroina. Dane te zaobserwowano w 17 krajach europejskich, a najczęściej stosowanymi substancjami odurzającymi były: metadon, buprenorfina i fentanyl [30].

Jedną z głównych przyczyn zgonów wśród młodych osób w Europie są narkotyki, zarówno z przedawkowania, jak i występowania chorób zakaźnych, wypadków, agresywnych zachowań, czy samobójstw związanych z narkotykami. Wśród użytkowników opioidów co roku umiera od 10 tys. do 20 tys. osób, według oszacowań EMCDDA, co stanowi 75% wszystkich przypadków zgonów z powodu narkotyków. Najczęściej spożywana w tym wypadku bywa heroina, a średni wiek w chwili zgonu wynosi obecnie 36 lat, większość zgonów z powodu przedawkowania dotyczy mężczyzn (78%). Osoby używające opioidów są co najmniej 10 razy bardziej narażone na śmierć niż inne osoby w tym samym wieku i tej samej płci. W Europie średni wskaźnik umieralności wskutek przedawkowania w 2012 roku wyniósł 17 zgonów na milion osób w wieku 15-64 lat [30]. W latach 2003–2008/2009 w większości krajów objętych sprawozdaniem EMCDDA raportowano wzrost liczby zgonów spowodowanych przez narkotyki (**które to zgony wiąże się przede wszystkim z używaniem opioidów**). Po krótkiej stabilizacji w roku 2009 (7 100 przypadków zgonów z powodu przedawkowania), wstępne dane wskazują, iż w roku 2010 nastąpił spadek liczby zgonów związanych z narkotykami. W 2012 roku zgłoszono 6 100 przypadków śmierci z powodu przedawkowania, co jest wynikiem bardzo zbliżonym do tego z roku 2011 [30], [32].

Wśród co najmniej 1,3 mln Europejczyków, którzy w 2012 roku rozpoczęli specjalistyczne leczenie uzależnienia od narkotyków, to głównie opioidy były wymieniane jako narkotyki podstawowy (będący główną przyczyną uzależnienia) przez około 180 tysięcy, tj. 46% osób [30].

W przypadku osób używających opioidów średni wiek pacjentów rozpoczynających specjalistyczne leczenie wynosi 36 lat, przy czym kobiety i osoby rozpoczynające leczenie po raz pierwszy są na ogół

młodsze. W całej Europie liczba mężczyzn leczonych z powodu uzależnienia od opioidów przewyższa liczbę kobiet w stosunku 3:1 (79%:21%). Ponadto, 38% osób rozpoczynających leczenie przyjmowało opioidy drogą dożylną. Osoby używające opioidów i rozpoczynające leczenie charakteryzują się wyższym wskaźnikiem bezrobocia i niższym poziomem wykształcenia, niż pacjenci zgłaszający inny narkotyk jako główną przyczynę uzależnienia, dodatkowo osoby te są też zamieszkuje obszary miejskie. Średni wiek pierwszego użycia opioidów to 22 lata [30]. **Prawie połowa pacjentów leczonych z powodu uzależnienia od opioidów zgłosiła pierwsze użycie narkotyku przed ukończeniem 20. roku życia (46%), a przeważająca większość zrobiła to przed osiągnięciem 30 lat** [30].

Dane *National Epidemiological Survey on Alcohol and Related Conditions* wskazują, iż 10,3% populacji w Stanach Zjednoczonych w wieku co najmniej 18 lat w ciągu życia miała problemy z nadużywaniem leków/narkotyków (7,7%) lub uzależnieniem od nich (2,6%) [15].

W Europie osoby używające opioidów mają dostęp zarówno do leczenia nefarmakologicznego, jak i leczenia substytucyjnego. Leczenie substytucyjne, zintegrowane na ogół z opieką psychospołeczną jest zwykle prowadzone w specjalistycznych placówkach ambulatoryjnych i stanowi podstawową metodę leczenia pacjentów. **Całkowita liczba osób używających opioidów, które korzystają z leczenia substytucyjnego w Europie szacowana jest na 734 tys. w 2012 roku** (726 tys. w 2011 roku), co oznacza wzrost w stosunku do 2007 roku (630 tys.). Największy wzrost liczby osób leczonych substytucyjnie wykazały: Turcja (250%), Grecja (45%) i Łotwa (28%), w Rumunii natomiast zaobserwowano spadek o 30% [30].

Porównanie liczby pacjentów otrzymujących leczenie substytucyjne z szacowaną liczbą osób problemowo używających opioidów sugeruje, że zakres leczenia w Europie jest zróżnicowany. **Szacuje się, że programami leczenia substytucyjnego objętych jest, w zależności od kraju, od 20 do 80% osób uzależnionych od opioidów.** Spośród 18 krajów, dla których dostępne są wiarygodne oszacowania liczby osób problemowo używających opioidów, **dziewięć krajów zgłosiło liczbę przypadków leczenia substytucyjnego odpowiadającą 50% populacji docelowej lub więcej.** W Irlandii, na Cyprze, na Węgrzech, w Niderlandach i Wielkiej Brytanii szacuje się, że ponad 60% osób problemowo używających opioidów jest objętych leczeniem, natomiast w Grecji odsetek ten szacuje się na 28%. Odsetek pacjentów mających dostęp do leczenia substytucyjnego na Litwie, Słowacji, Łotwie i w Polsce wynosi odpowiednio: 17%, 12%, 2% oraz 8%. Pomiędzy poszczególnymi krajami istnieją duże różnice w odniesieniu do metod leczenia uzależnienia od opioidów. W Irlandii, na Cyprze i w Niderlandach metody leczenia inne niż substytucyjne leczenie uzależnienia od opioidów stanowią 15–25% wszystkich rodzajów leczenia dostępnych dla osób problemowo używających opioidów, natomiast na Węgrzech odsetek ten wynosi 43% [27], [30], [92].

Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) stosowany w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie. Analiza problemu decyzyjnego.



2.8. CEL I SPOSOBY LECZENIA UZALEŻNIENIA OD NARKOTYKÓW (W TYM OPIOIDOWYCH)

Tak jak złożony jest problem uzależnienia, tak też jego terapia jest wielokierunkowa i długotrwała. Obejmuje ona równoczesne leczenie farmakologiczne, jak i intensywną psychoterapię i resocjalizację pacjenta [17].

2.8.1. LECZENIE FARMAKOLOGICZNE

Pierwszą fazą terapii uzależnienia jest **detoksykacja** (detoksyfikacja, odtruwanie), mająca na celu usunięcie z organizmu szkodliwych substancji, którymi zanieczyszczone są zwykle nielegalne narkotyki, jak również łagodzenie objawów abstynencyjnych podczas stopniowego zaprzestawania przyjmowania narkotyku przez osobę fizycznie od niego uzależnioną. W leczeniu objawów opioidowego zespołu abstynencyjnego rekomendowane są następujące opcje postępowania farmakologicznego:

- leczenie agonistami receptora α_2 -adrenergicznego (klonidyna, lofeksydyna),
- leczenie agonistą receptorów opioidowych (metadon),
- leczenie ago-antagonistą receptorów opioidowych (buprenorfina),
- leczenie objawowe polegające na łagodzeniu objawów psychopatologicznych i somatycznych przy zastosowaniu leków z grupy benzodiazepinowych leków anksjolitycznych, leków przeciwdepresyjnych o profilu przeciwlękowym i uspokajającym, neuroleptyków, nienarkotycznych leków przeciwbólowych, przeciwwymiotnych, przeciwbiegunkowych) [2].

W ramach detoksykacji stosowana jest także kontrowersyjna metoda szybkiej (ang. *Rapid Opioid Detoxification*; ROD) i bardzo szybkiej detoksykacji (ang. *Ultra Rapid Opioid Detoxification*; UROD). Pierwsza z tych metod (ROD) polega na premedykacji pacjenta między innymi benzodiazepinami i klonidyną, a następnie sprowokowaniem zespołu abstynencyjnego wolno- i długodziałającym antagonistą opioidowym naltreksonem. Po kilku dniach takiego leczenia pacjenci otrzymują zalecenie długotrwałego stosowania stałej dawki naltreksonu. Bardzo szybka detoksykacja polega na jeszcze szybszym prowokowaniu zespołu abstynencyjnego naloksonem, przy czym odbywa się to w warunkach pełnej anestezji, która powoduje, że pacjent nie odczuwa subiektywnych objawów zespołu odstawiennego, a objawy wegetatywne są kontrolowane w warunkach intensywnej terapii. W dalszym etapie leczenia nalokson zostaje zastąpiony naltreksonem, którego przyjmowanie po 2–3 – dobowym pobycie w szpitalu kontynuuje się w warunkach ambulatoryjnych [12].

Należy podkreślić, iż zastosowanie samej detoksykacji, bez prób dalszego leczenia u większości pacjentów wiąże się z wystąpieniem nawrotu uzależnienia. Stąd detoksykacja powinna być wstępem

do leczenia rehabilitacyjnego opartego m.in. na: psychoterapii behawioralnej i behawioralno-poznawczej [12].

W zapobieganiu nawrotów uzależnienia opioidowego stosowany jest naltrekson. Włącza się go po zakończonej detoksykacji, gdy jest pewność, że nie będzie precypitował zespołu abstynencyjnego. Jego działanie polega na blokowaniu receptorów dla egzogennych opioidów, co zabezpiecza zarówno przed skutkami ich przedawkowania, jak i przed doznawaniem euforii. Skuteczność leczenia naltreksonem mierzona utrzymywaniem abstynencji po roku terapii jest mała i wynosi około 5–15% [12].

Leczenie substytucyjne

Wobec pacjentów, którzy nie są gotowi na odstawienie narkotyków w krótkim okresie czasu, kontynuacją detoksykacji jest leczenie substytucyjne. **Istotą leczenia substytucyjnego jest zastąpienie nielegalnych narkotyków lekami działającymi agonistycznie w stosunku do receptora opioidowego, ale o znacznie korzystniejszych właściwościach farmakologicznych i farmaceutycznych** [11]. Nielegalnie stosowane narkotyki to zwykle krótko działające, zanieczyszczone biologicznie i chemicznie, stosowane często dożylnie preparaty, podczas gdy leki stosowane w ramach terapii substytucyjnej charakteryzują się mniejszym działaniem euforyzującym, długim okresem działania; są również czyste chemicznie i biologicznie i podawane w określonych dawkach, głównie w formie doustnej. Zazwyczaj leczenie tego typu odbywa się przez wiele miesięcy i lat, bez wyznaczania barier czasowych [2], [12]. **Leczenie substytucyjne jest jedną z najlepiej opracowanych i opisanych naukowo metod stosowanych w medycynie, a pozytywne wyniki uważa się za dowiedzione i niepodważalne.** Ten typ terapii jest rekomendowany przez takie organizacje, jak Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*; WHO), Biuro Narodów Zjednoczonych do spraw Narkotyków i Przemoczości (ang. *United Nations Office on Drugs and Crime*; UNODC), Europejskie Centrum Monitorowania Narkotyków i Narkomanii (ang. *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction*; EMCDDA). Jednym z warunków prawidłowego leczenia substytucyjnego jest określenie indywidualnej dobowej dawki podtrzymującej, która powinna chronić pacjenta przez 24 godziny przed objawami zespołu abstynencyjnego, w tym przed głodem narkotykowym [2], [13], [93].

Do głównych celów leczenia substytucyjnego należy:

- obniżenie śmiertelności spowodowanej głównie na skutek przedawkowania narkotyków,
- eliminacja lub istotne zmniejszenie liczby używanych nielegalnych opioidów oraz innych substancji psychoaktywnych,
- ograniczenie dożylnego stosowania opioidów, a przez to zapobieganie lub zmniejszenie ryzyka zakażenia m.in. wirusem HIV i wirusowym zapaleniem wątroby,

Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) stosowany w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie. Analiza problemu decyzyjnego.



- poprawa jakości życia chorych,
- zmniejszenie liczby zachowań sprzecznych z prawem i dobrymi obyczajami,
- zwiększenie retencji osób uzależnionych w programie terapeutycznym [11], [19].

Leczenie substytucyjne uzależnienia od opioidów w połączeniu z interwencjami psychospołecznymi uważa się za najskuteczniejszą metodę leczenia osób uzależnionych od opioidów. W porównaniu z detoksykacją lub całkowitym brakiem leczenia, zarówno leczenie przy użyciu metadonu, jak i wysokich dawek buprenorfiny, daje znacznie lepsze wyniki pod względem ograniczenia używania narkotyków, działalności przestępczej, ryzykownych zachowań oraz zakażeń HIV, przedawkowań i ogólnej umieralności, a także wiąże się z większym odsetkiem pacjentów kontynuujących leczenie. Podstawowymi lekami stosowanymi w ramach leczenia substytucyjnego są: metadon i buprenorfina [38].

Metadon to syntetyczny agonista receptorów opioidowych typu μ , działający przez 24 godziny. Leczenie substytucyjne metadonem jest najpowszechniej stosowane i ma już 50-letnią tradycję. Do podstawowych zalet stosowania metadonu należy zaliczyć: długi okres biologicznego półtrwania (do 36 godzin), krzyżową tolerancję z innymi opioidami i blokowanie ich euforyzującego działania oraz minimalny rozwój tolerancji [2]. Prawidłowo dobrana dawka metadonu jest w stanie znieść objawy zespołu odstawiennego na 24–48 godzin, co umożliwi dawkowanie leku raz na dobę. Dawka metadonu powinna być na tyle wysoka, aby efektywnie zapobiegać nadużywaniu nielegalnych opioidów [17]. Skuteczność leczenia metadonem jest dość dobrze udokumentowana: przez rok pozostaje w leczeniu średnio 25–80% leczonych, przez 10 lat 5–20% [2]. Pomimo wielu zalet terapia metadonowa ma też swoje ograniczenia, gdyż podobnie jak inne opioidy, metadon powoduje silne uzależnienie fizjologiczne. Dodatkowo problematyczne jest zakończenie leczenia, stąd często stosowany jest długi (do 3 miesięcy) okres odstawiania pacjentów od leku [17].

Buprenorfina jest drugim najczęściej stosowanym lekiem w programach substytucyjnych. Buprenorfina jest częściowym agonistą receptorów opioidowych μ o wysokim powinowactwie do receptora i częściowym antagonistą receptora κ . U osób uzależnionych, buprenorfina łącząc się z receptorem, znosi objawy zespołu abstynencyjnego, a dodatkowo będąc jedynie częściowym agonistą charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa w porównaniu do metadonu i w przypadku przedawkowania nie powoduje zaburzeń oddychania. Ze względu na długi okres półtrwania buprenorfina może być dawkowana co 3 dni [9], [10], [17]. Dodatkową zaletą terapii buprenorfiną jest fakt, iż po zaprzestaniu jej stosowania obserwowane objawy zespołu abstynencyjnego mają charakter łagodny do umiarkowanego (w przeciwieństwie do detoksykacji metadonowej, która jest trudna do przeprowadzenia, a objawy abstynencyjne utrzymują się jeszcze przez pewien okres po zakończeniu leczenia) [17].

Dożylne (niezgodne z zaleceniami) stosowanie buprenorfiny otrzymywanej w ramach leczenia substytucyjnego przez osoby uzależnione doprowadziło do opracowania **produktu złożonego zawierającego buprenorfinę i nalokson (produkt leczniczy Suboxone®)**, stosowanego w postaci tabletek podjęzykowych. Buprenorfina jest wchłaniana głównie ze śluzówki jamy ustnej oraz w mniejszym stopniu z przewodu pokarmowego. Nalokson jest natomiast wchłaniany ze śluzówki jamy ustnej i przewodu pokarmowego w ilościach śladowych. W związku z tym stosowanie produktu złożonego buprenorfina/nalokson zgodnie z zaleceniami, czyli podjęzykowo sprawia, że działa praktycznie tylko jeden jego składnik – buprenorfina. W przypadku zastosowania leku dożylnie, zawarty w nim nalokson – krótkodziałający antagonistą receptorów opioidowych μ , o dużym do nich powinowactwie – znacząco zmniejsza ryzyko zatrucia buprenorfiną, a przede wszystkim wywołuje wystąpienie zespołu abstynencyjnego i blokuje euforyczne własności buprenorfiny (co zniechęca chorego do podawania leku w sposób dożylny) [11], [17].

Wyniki zarówno poszczególnych badań klinicznych, jak i meta-analizy wyników tych badań, w większości przypadków wskazują na podobną skuteczność leczenia substytucyjnego metadonem i buprenorfiną (lub buprenorfiną w kombinacji z naloksonem) [21], [22], [23], [24]. Wyniki części badań klinicznych wskazują, że leczenie buprenorfiną może być korzystniejsze od leczenia metadonem w przypadku osób młodszych, uzależnionych od narkotyków od niedawna i niestosujących dożylnie heroiny, jak również u osób z depresją i stanami dysforycznymi [25]. Wskazaniem do stosowania buprenorfiny jest także wydłużenie czasu repolaryzacji mięśnia sercowego (odcinek mierzony w zapisie elektrokardiograficznym; QT) [26]. Metadon wydaje się być natomiast bardziej wskazany u osób z bardziej zaawansowanym uzależnieniem i większym zapotrzebowaniem na euforię, a także u kobiet ciężarnych [12].

Znacznie rzadziej w leczeniu substytucyjnym stosuje się innych pełnych agonistów opioidowych: morfinę o przedłużonym działaniu, kodeinę, LAAM – L- α -acetylmorfinol (wycofywany z powodu poważnych powikłań krążeniowych), iniekcyjne formy metadonu, a nawet czystą farmaceutycznie heroinę. Powyższe leki substytucyjne mają mniejsze znaczenie, choć skuteczność bywa porównywalna ze skutecznością leczenia metadonem i buprenorfiną. Morfina o przedłużonym działaniu, iniekcyjne formy metadonu i heroina mogą być przydatne u osób nieakceptujących buprenorfiny i metadonu ze względu na ich słabsze działanie euforyzujące [12], [13].

W Europie metadon jest najczęściej przepisywanym lekiem substytucyjnym i otrzymuje go do dwóch trzecich pacjentów. Buprenorfina jest przepisywana w Europie jednej piątej pacjentów objętych leczeniem substytucyjnym i jest głównym lekiem substytucyjnym w Republice Czeskiej, we Francji, na Cyprze, w Finlandii, Turcji, Grecji i Szwecji. **Kombinacja**

Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) stosowany w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie. Analiza problemu decyzyjnego.



buprenorfiny i naloksonu (produkt leczniczy Suboxone®) jest dostępna w 15 krajach, a w Polsce stosowana od 2008 roku. Leczenie za pomocą morfiny o powolnym uwalnianiu (Bułgaria, Austria, Słowenia), kodeiny (Niemcy, Cypr) i diacetylomorfiny (Belgia, Dania, Niemcy, Hiszpania, Niderlandy, Zjednoczone Królestwo) stanowi niewielki odsetek wszystkich przypadków leczenia [30], [91], [92].

2.8.2. LECZENIE NIEFARMAKOLOGICZNE

Uzyskanie jak największego sukcesu w leczeniu uzależnień związane jest również z objęciem pacjenta specjalistyczną opieką psychoterapeutyczną. W psychoterapii uzależnień wykorzystuje się zarówno indywidualne, jak i grupowe metody leczenia z zaangażowaniem rodziny chorego i grupy samopomocy. W ramach programu terapeutycznego często realizowane jest poradnictwo zawodowe mające na celu podjęcie zatrudnienia przez chorego. Programy terapeutyczne mają na celu uświadomienie pacjentom, że zmiana ich stylu życia jest podstawą sukcesu leczenia [17].

Zapobieganie nawrotom nałogu realizowane jest poprzez psychoterapię ukierunkowaną na zmianę sposobu myślenia i zachowania chorych tak, aby nie doszło do nawrotu aktywnego przyjmowania narkotyku i uzależnienia. Opieka psychologiczna ma również na celu wzmocnienie więzi rodzinnych, wspomagających pacjenta w utrzymaniu abstynencji. Istotną rolę w całym programie terapeutycznym spełnia też leczenie współistniejących zaburzeń psychiatrycznych. Do zaburzeń psychiatrycznych najczęściej występujących u osób uzależnionych od opioidów należą: zaburzenia o charakterze depresyjnym i lękowym oraz antyspołeczne zaburzenia osobowości. Z uzależnieniem/szkodliwym używaniem narkotyków współwystępują również inne zaburzenia osobowości, zaburzenia odżywiania, psychozy schizotypowe, schizofrenia oraz zespoły organiczne. W związku z powyższym wiele osób uzależnionych od substancji psychoaktywnych wymaga również stałego kontaktu z psychiatrą [2], [17].

Programy psychoterapeutyczne stawiają sobie za cel utrzymywanie przez pacjenta całkowitej, długotrwałej abstynencji w wyniku oddziaływań psychospołecznych. Należy jednak podkreślić, że samo ich zastosowanie bez dodatkowego wsparcia leczeniem farmakologicznym wiąże się z niewielką skutecznością (po roku abstynencję utrzymuje około 5–15% pacjentów) [12].

2.8.3. LECZENIE SPECYFICZNYCH GRUP PACJENTÓW

Metody terapii substytucyjnej specjalnych grup pacjentów nie odbiegają od tych stosowanych w populacji ogólnej. W grupie pacjentów używających wraz z opioidami: alkohol, benzodiazepiny i leki uspokajające, istnieje zwiększone ryzyko przedawkowania metadonu, stąd w grupie pacjentów

uzależnionych również od alkoholu można rozważyć zastosowanie buprenorfiny ze względu na mniejsze ryzyko przedawkowania leku. W okresie ciąży rekomendowane jest stosowanie zarówno metadonu (stosowanie którego zwiększa szanse na prawidłowy rozwój i przeżycie płodu, jak również zmniejsza ryzyko przedwczesnego rozwiązania), jak i buprenorfiny. Stosowanie buprenorfiny w okresie ciąży wiąże się z porównywalnym do metadonu ryzykiem występowania neonatalnego zespołu odstawiennego, jednak stopień jego nasilenia i czas trwania są nieco łagodniejsze w przypadku stosowania buprenorfiny w porównaniu z metadonem. Obydwa powyższe leki są również stosowane wobec noworodków, matek uzależnionych od opioidów, bądź leczonych substytucyjnie w okresie ciąży oraz kobiet karmiących. W grupie młodych pacjentów (poniżej 18. roku życia) w ramach leczenia pierwszego rzutu zaleca się detoksykację buprenorfiną, ze względu na fakt, iż w tej grupie chorych czas trwania uzależnienia jest krótki, a tolerancja zazwyczaj słaba [42].

2.8.4. LECZENIE SUBSTYTUCYJNE UZALEŻNIENIA OD NARKOTYKÓW OPIOIDOWYCH W POLSCE

Zgodnie z art. 26 ustęp 1 ustawy z dnia 29 lipca 2005 roku o przeciwdziałaniu narkomanii, leczenie osób uzależnionych w Polsce prowadzić mogą placówki posiadające status publicznych lub niepublicznych zakładów opieki zdrowotnej oraz lekarze wykonujący praktykę lekarską, w tym w ramach grupowej praktyki lekarskiej. Każda osoba uzależniona może być bezpłatnie leczona przy zastosowaniu leczenia substytucyjnego. Leczenie substytucyjne w Polsce jest obecnie regulowane przez rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 1. marca 2013 roku w sprawie leczenia substytucyjnego. Leczenie substytucyjne prowadzi się w ramach programu leczenia substytucyjnego poprzez stosowanie produktów leczniczych lub środków odurzających o działaniu agonistycznym na receptor opioidowy. Do udziału w programie kwalifikowani są pacjenci, którzy spełniają następujące warunki: są uzależnieni od opioidów, ukończyli 18 lat oraz wyrazili zgodę na podjęcie leczenia w ramach programu [50]. Finansowanie świadczeń dla osób uzależnionych realizowane jest na podstawie kontraktowania świadczeń z Narodowym Funduszem Zdrowia. Działania nieobjęte kontraktami z NFZ mogą być również wspierane w ramach konkursów organizowanych przez Krajowe Biuro ds. Przeciwdziałania Narkomanii, jednostki samorządu terytorialnego oraz ze środków europejskich [27], [29].

Dane otrzymane z pilotażowego projektu zgłaszalności do leczenia w Polsce pokazują, że prawie co trzecia osoba, która zgłosiła się do leczenia problemowo używała heroiny. Osoby uzależnione, w tym od heroiny mogły się leczyć w 87 ośrodkach stacjonarnych w Polsce. Dane z 2007 roku ujawniają, że około 36 tys. osób uzależnionych miało choćby jednorazowy kontakt z leczeniem ambulatoryjnym. Oprócz ośrodków całodobowych dla osób uzależnionych od opioidów dostępne jest leczenie substytucyjne [34], [93]. W Polsce w 2012 roku z tego typu leczenia skorzystało 2 374 pacjentów (w

Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) stosowany w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie. Analiza problemu decyzyjnego.



2013 roku – 1690), a w Europie 730 tys. osób, co pokazuje, że co setny uzależniony od opiatów mieszkańców Unii Europejskiej jest Polakiem. Większość leczonych (95%) otrzymywała metadon [93].

Zgodnie z danymi Krajowego Biura ds. Przeciwdziałania Narkomanii, w Polsce działa 31 programów leczenia substytucyjnego (24 realizowanych w publicznych i niepublicznych zakładach opieki zdrowotnej i 7 realizowanych w 23 jednostkach penitencjarnych) [95]. Obecnie substytucyjnie leczy się około 1 700 osób (dane KBPN z kwietnia 2013 roku) [93]. **Uwzględniając liczbę problemowych użytkowników opioidów, mieszczącą się w przedziale 25-29 tysięcy, w Polsce jedynie około 7% osób uzależnionych objętych jest terapią substytucyjną [13].**

Dodatkowo założenia Krajowego Programu Przeciwdziałania Narkomanii na lata 2011–2016 przewidywały wzrost dostępności dla wszystkich województw terapii substytucyjnej do poziomu 25% [94], [96]. Najbardziej aktualne informacje dotyczące omawianego problemu, pochodzące z treści interpelacji kierowanych do Ministra Zdrowia wskazują, że do połowy 2012 roku uruchomiono w Polsce kolejne programy substytucyjne w miejscowościach, w których dostępność substytucji lekowej dotąd nie istniała lub była poważnie utrudniona tj. w: Opolu, Gdańsku (2 programy), Olsztynie i Kostrzynie. Aktualnie bez dostępu do leczenia substytucyjnego pozostają 2 województwa: woj. podlaskie i woj. podkarpackie [27], [88].

W Polsce, według danych z 2012 roku, Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) zwiększył finansowanie leczenia substytucyjnego o ok 9% w porównaniu do roku 2011, co stanowi 15,7% wszystkich nakładów finansowych funduszu, czyli niecałe 19 mln zł. Jednak wciąż dostęp do leczenia substytucyjnego stawia nasz kraj daleko w tyle na liście państw Europy [93].

Korzyści płynące z leczenia substytucyjnego są liczne: kontynuowanie leczenia przez pacjentów, stosowanie odpowiednich dawek leku, podtrzymanie abstynencji, nadzór nad pacjentem, co umożliwia prowadzenie poradnictwa oraz leczenie chorób psychicznych towarzyszących często uzależnieniu, dostępność pomocy psychologicznej i socjalnej wobec chorych [19]. **Retencja w programach substytucyjnych jest kilkakrotnie większa niż w innych typach kuracji.**

Regularny kontakt z zespołem terapeutycznym pozwala na kontrolę i leczenie towarzyszących zaburzeń psychicznych oraz co jest równie istotne - infekcji, które nieregularnie leczone doprowadzają do powstania szczepów opornych. Poprawa obserwowana podczas terapii substytucyjnej wyraża się również w polepszeniu jakości życia i subiektywnej ocenie własnego funkcjonowania przez pacjentów. Osoby uzależnione od narkotyków leczone substytucyjnie, w większości reintegrują się ze społeczeństwem, podejmują przerwana naukę, wracają do pracy zawodowej i poprawiają swoje relacje z rodziną. Brak konieczności zdobywania nielegalnych narkotyków wiąże się również z zaniechaniem działań przestępczych. Wyniki analiz wskazują również **na korzyści ekonomiczne**

płynące z tej formy terapii, wykazano iż jeden dolar wydany na leczenie substytucyjne prowadzi do oszczędności 3–4 dolarów, które trzeba by wydać na leczenie poważnych intoksykacji (przedawkowań), przypadków zapalenia wątroby i zakażenia wirusem HIV oraz innych chorób. Dalsze oszczędności wynikają z nieponoszenia kosztów wyrządzanych przez nielegalnie nadużywających narkotyki pacjentów przestępstw, kosztów ich ścigania, postępowania sądowego i więziennictwa. Jednocześnie dostępność leczenia substytucyjnego zmniejsza popyt na nielegalne narkotyki i zmniejsza wpływy nielegalnego „przemysłu narkotykowego” [13].

2.9. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. *practice guidelines*)

Wytyczne postępowania terapeutycznego oparte są o rzeczywiste obserwacje pochodzące z wielu ośrodków klinicznych (praktykę kliniczną), mogą także funkcjonować jako stanowiska różnych organizacji i towarzystw naukowych lub konsensusy ekspertów medycznych i przedstawiają najlepsze aktualnie znane sposoby postępowania w określonym problemie zdrowotnym. Wytyczne opracowane w poszczególnych krajach stanowią również podstawę tworzenia zaleceń praktyki klinicznej w krajach, które jeszcze takich zaleceń nie opracowały, w tym również w niektórych przypadkach w Polsce.

W tabeli poniżej omówiono wytyczne praktyki klinicznej w Polsce i na świecie dotyczące leczenia substytucyjnego (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie.

Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) stosowany w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie. Analiza problemu decyzyjnego.



Tabela 4. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) dotyczących leczenia uzależnienia od narkotyków (w tym opioidowych) (maj 2015 rok).

| Referencja | Kraj/ Region | Organizacja | Rok wydania wytycznych | Zalecane leki/ substancje |
|------------|-----------------|--|------------------------|---|
| [102] | Polska | Krajowe Biuro do Spraw Przeciwdziałania Narkomanii (KBPN) | - | Nie zidentyfikowano żadnych wytycznych |
| [12] | | Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych | 2011 | Zaleca się stosowanie metadonu i buprenorfiny oraz preparatu łączonego buprenorfina/nalokson (Suboxone®). |
| [85] | | Opinia ankietowanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) ekspertów klinicznych | - | Nie zidentyfikowano żadnych wytycznych |
| [112] | Niemcy | Bundesärztekammer | 2004 | Wytyczne zalecają stosowanie metadonu w terapii substytucyjnej. |
| [45] | Wielka Brytania | National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE) | 2010 | Wytyczne zalecają w ramach leczenia substytucyjnego metadon i buprenorfinę w formie doustnej. Wybór substancji leczniczej zależy od wielu czynników, takich jak np. historia choroby, oraz w konsultacji z pacjentem. Zaleca się stosowanie leku przez 3 miesiące pod stałym nadzorem lekarza. |
| [114] | | British Association for Psychopharmacology (BAP) | 2012 | Wytyczne zalecają stosowanie metadonu, buprenorfiny oraz buprenorfiny w połączeniu z naloksonem (Suboxone®) . |
| [42] | | Royal College of General Practitioners (RCGP) | 2011 | Wytyczne brytyjskie, wybór konkretnej opcji farmakologicznej w leczeniu substytucyjnym, pozostawiają do decyzji lekarza w porozumieniu z pacjentem. W wytycznych uwzględniono następujące opcje terapeutyczne: buprenorfina w monoterapii, metadon oraz buprenorfina w połączeniu z naloksonem . |
| [44] | Norwegia | Helsedirektoratet | 2010 | Zgodnie z zaleceniami buprenorfina powinna być pierwszym lekiem z wyboru w leczeniu substytucyjnym ze względu na jej korzystny profil bezpieczeństwa związany z brakiem ryzyka przedawkowania leku. Wytyczne rekomendują, aby w leczeniu substytucyjnym stosować buprenorfinę w kombinacji z naloksonem , zalecenie to oparte jest na pełnej ocenie bezpieczeństwa i skuteczności leku. |
| [40] | Dania | National Board of Health (NBH) | 2008 | W ramach leczenia substytucyjnego uzależnienia od opioidów stosowane są zarówno metadon jak i buprenorfina (w monoterapii lub w kombinacji z naloksonem). Wytyczne, jako leczenie pierwszej linii zalecają stosowanie buprenorfiny, ze względu na jej mniejszą toksyczność oraz mniejsze ryzyko rozwoju tolerancji w porównaniu z metadonem. Jednocześnie buprenorfina w kombinacji z naloksonem charakteryzuje się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z buprenorfiną w monoterapii i w związku z tym powinna być stosowana w jak największej populacji chorych. |

| Referencja | Kraj/ Region | Organizacja | Rok wydania wytycznych | Zalecane leki/ substancje |
|------------|-------------------|--|------------------------|---|
| [41] | Szwajcaria | Swiss Society of Addiction Medicine | 2012 | W leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów zaleca się stosowanie dwóch głównych opcji terapeutycznych: metadonu i buprenorfiny. Buprenorfina jest wskazana w grupie chorych, u których działania niepożądane towarzyszące stosowaniu metadonu przewyższają korzyści z zastosowanego leczenia. Diacetylomorfina zalecana jest w przypadku niekorzystnych wyników leczenia za pomocą preparatów podawanych doustnie. Lewametadoni i morfina o przedłużonym uwalnianiu są rekomendowane jako alternatywne metody terapii w specjalnych grupach chorych, kodeina nie jest zalecana w analizowanym wskazaniu przez <i>Swiss Society of Addiction Medicine</i> . W stosunku do produktu leczniczego: buprenorfiny z naloksonem oraz buprenorfiny w postaci implantów podskórnych nie wydano rekomendacji, choć są one uwzględnione w wytycznych . |
| [113] | Belgia | Vereniging voor Alcohol- en andere Drugproblemen (VAD) | 2005 | Wytyczne zalecają stosowanie buprenorfiny i metadonu. Wybór sposobu leczenia powinien być oparty na osobistych doświadczeniach lekarza oraz preferencjach pacjenta. |
| [37] | Australia | Australian Government | 2014 | Wytyczne , w ramach leczenia substytucyjnego, uwzględniają stosowanie buprenorfiny, metadonu lub produktu złożonego buprenorfiny/naloksonu . Decyzja o wyborze farmakoterapii w ramach leczenia substytucyjnego powinna być podejmowana przez lekarza prowadzącego w konsultacji z pacjentem. |
| [39] | Kanada | Centre for Addiction and Mental Health (CAMH) | 2012 | Wytyczne zalecają rozpoczęcie leczenia substytucyjnego metadonem lub buprenorfiną w połączeniu z naloksonem . Decyzja o wyborze leczenia substytucyjnego buprenorfiną i naloksonem lub metadonem powinna zostać uzależniona od możliwości terapeutycznych w danym ośrodku opieki zdrowotnej, jak również od indywidualnych preferencji pacjenta. |
| [43], [97] | Stany Zjednoczone | U.S. Department of Health and Human Services | 2004, 2005 | Buprenorfina, ze względu na swój profil bezpieczeństwa powinna być stosowana u pacjentów, u których może wystąpić ryzyko przyjęcia większej niż zalecana dawki. Zgodnie z wytycznymi buprenorfina w kombinacji z naloksonem powinna być stosowana w fazie rozpoczęcia leczenia substytucyjnego, jak również w późniejszej fazie stabilizacji i podtrzymania. Monoterapia buprenorfiną zalecana jest w przypadku kobiet w ciąży oraz pacjentów poddanych wcześniej leczeniu długodziałającymi opioidami (metadonem, LAAM). |
| [110] | | American Psychiatric Association (APA) | 2007 | Stowarzyszenie rekomenduje stosowanie naloksonu, buprenorfiny oraz metadonu . |
| [101] | | Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) | 2011 | Zidentyfikowano wytyczne dotyczące stosowania produktu łączącego buprenorfina/nalokson w leczeniu uzależnienia od opioidów. |

Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) stosowany w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie. Analiza problemu decyzyjnego.



| Referencja | Kraj/ Region | Organizacja | Rok wydania wytycznych | Zalecane leki/ substancje |
|------------|----------------|--|------------------------|---|
| [38] | Międzynarodowe | World Health Organization (WHO) | 2009 | Zgodnie z wytycznymi WHO w terapii substytucyjnej agonistami opioidowymi, preferowane jest stosowanie metadonu w odpowiednio dobranych dawkach w porównaniu do stosowania buprenorfiny. Niektóre grupy pacjentów mogą jednak odnieść większe korzyści z zastosowania buprenorfiny niż metadonu w leczeniu substytucyjnym. W zaleceniach WHO nie uwzględniono produktu łączonego buprenorfina/nalokson ze względu na brak wystarczających dowodów klinicznych potwierdzających jego efektywność kliniczną w ramach terapii substytucyjnej (stan na rok 2009; nie zidentyfikowano nowszych wytycznych w tym zakresie). |
| [111] | | World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) | 2011 | Federacja rekomenduje stosowanie buprenorfiny i metadonu jako najlepsze opcje terapeutyczne w pierwszej linii leczenia oraz produktu łączonego buprenorfina/nalokson . |

Wytyczne praktyki klinicznej, dotyczące leczenia substytucyjnego (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych pacjentów i młodzieży powyżej 15. roku życia, zalecają stosowanie takich leków jak: produkt łączony buprenorfina/nalokson [37], [39], [40], [42]–[44], [97], [111], [114] buprenorfina [37], [38], [40], [41], [43]–[45], [97], [111], [113], metadon [37], [38], [40], [41], [43]–[45], [97], [111], [112]–[114]. Polskie wytyczne praktyki klinicznej również rekomendują stosowanie w leczeniu substytucyjnym produktu łączonego buprenorfina/nalokson, buprenorfinę i metadon. Znacznie rzadziej w leczeniu substytucyjnym stosuje się innych pełnych agonistów opioidowych: morfinę o przedłużonym działaniu, kodeinę, LAAM (wycofywany z powodu poważnych powikłań krążeniowych), iniekcyjne formy metadonu, a nawet czystą farmaceutycznie heroinę [12].

3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA

Ocenianą interwencją wnioskowaną stanowi podanie produktu leczniczego Suboxone[®] (produkt łączony: buprenorfina/nalokson, tabletki podjęzykowe) w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych pacjentów i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [46].

W dniu 26 września 2006 roku Komisja Europejska przyznała pozwolenie na dopuszczenie produktu leczniczego Suboxone[®] do obrotu, ważne w całej Unii Europejskiej [47].

Informacje dotyczące: mechanizmu działania, formy podania, postaci farmaceutycznej, dawkowania, schematu oraz okresu podawania, mechanizmu działania produktu łączonego: buprenorfina/nalokson znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Suboxone[®] (produkt łączony: buprenorfina/nalokson, tabletki podjęzykowe) [46].

4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERANTYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej technologii wnioskowanej - produkt łączony: buprenorfina/nalokson (produkt leczniczy Suboxone[®], tabletki podjęzykowe) - stosowanej w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych pacjentów i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie,

brano pod uwagę: polską praktykę kliniczną, zalecenia polskich i światowych grup ekspertów (wytyczne praktyki klinicznej), zarejestrowane wskazania oraz przeciwwskazania dla porównywanych opcji terapeutycznych, populację docelową, sposób podania i mechanizm działania, finansowanie produktów ze środków publicznych w Polsce, stanowiska Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT lub rekomendacje Prezesa AOTMiT w sprawie zasadności finansowania danego preparatu oraz stopień wykorzystania uwzględnionych produktów leczniczych w Polsce (udział danego leku w rynku sprzedaży produktów leczniczych). Wybór komparatorów jest również zgodny z wymaganiami wynikającymi z wytycznych AOTMiT [104] i Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [87], odnoszących się do zasad wyboru technologii opcjonalnych dla technologii wnioskowanej w analizowanym wskazaniu.

4.1. WYBÓR POTENCJALNYCH KOMPparatorÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU)

Komparatorem (technologią opcjonalną) zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z kwietnia 2009 [104] w pierwszej kolejności powinna być tzw. istniejąca praktyka, czyli sposób postępowania, który w praktyce zostanie zastąpiony przez analizowaną wnioskowaną technologię. Na tej podstawie w pierwszej kolejności jako komparatory dla produktu łączonego: buprenorfina/nalokson (produkt leczniczy Suboxone®), stosowanego w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych pacjentów i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie, wybrano wszystkie substancje czynne, które zgodnie z polską praktyką kliniczną i/lub wytycznymi praktyki klinicznej (w Polsce i na świecie) są stosowane w analizowanym wskazaniu:

- metadon [37], [38], [40], [41], [43]–[45], [97], [112]–[114],
- buprenorfina [37], [38], [40], [41], [43]–[45], [97], [113],
- buprenorfina w kombinacji z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) – interwencja wnioskowana [37], [39], [40], [42]–[44], [97], [114],
- morfina o przedłużonym działaniu [12], [13],
- kodeina [12], [13],
- L- α -acetylmorfinol (LAAM) [12], [13],
- iniekcyjne formy metadonu [12], [13],
- czysta farmaceutycznie heroina [12], [13].

Rozważono również możliwość porównania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) z buprenorfiną i naloksonem podawanych w ramach terapii skojarzonej (politerapia).

W Polsce zgodnie z obowiązującym rozporządzeniem ministra zdrowia z dnia 19 października 2007 roku w sprawie szczegółowego trybu postępowania przy leczeniu substytucyjnym oraz szczegółowych warunków, które powinien spełniać zakład opieki zdrowotnej prowadzący leczenie substytucyjne, **metadon jest podstawowym środkiem substytucyjnym stosowanym w ramach programu** (§ 3 ust. 1) [51]. **Od roku 2008 w Polsce w ramach programów substytucyjnych stosowany jest również produkt leczniczy Suboxone[®]** (buprenorfina i nalokson) [58].

Zgodnie z polskimi i światowymi wytycznymi praktyki klinicznej, w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów **zalecane są jedynie: metadon, buprenorfina w monoterapii oraz buprenorfina w kombinacji z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone[®])** [12], [37]–[45], [69], [85], [97], [100], [110], [111], [112]–[114]. Wszystkie trzy powyższe leki są zarejestrowane w Polsce w analizowanym wskazaniu [46], [48], [49].

Spśród pozostałych leków wymienionych powyżej L- α -acetylmefetadol oraz czysta farmaceutycznie heroina nie są zarejestrowane do leczenia w Polsce [52], [53]. Morfina o przedłużonym uwalnianiu zarejestrowana jest w Polsce jedynie w leczeniu przeciwbólowym [54], [55], [56]. Kodeina w Polsce dostępna jest w postaci preparatów stosowanych jedynie w ramach leczenia przeciwbólowego, przeciwgorączkowego oraz przeciwkaszlowego [57].

Zastosowanie buprenorfiny i naloksonu podawanych w ramach terapii skojarzonej (czyli jako dwóch leków podawanych osobno) nie jest rekomendowane w żadnych wytycznych praktyki klinicznej [12], [37]–[45], [69], [85], [97], [100], [110], [111], [112]–[114], jak również nie jest stosowane w praktyce klinicznej [12], [13]. Nalokson obecny w produkcie leczniczym Suboxone[®] ma na celu zapobieganie dożylnemu przyjmowaniu leku, stąd zasadne jest tylko podawanie naloksonu w kombinacji z buprenorfiną w ramach jednego preparatu w analizowanym wskazaniu.

Leki stosowane w terapii substytucyjnej mają m.in. na celu ograniczenie dożylnego stosowania opioidów, a przez to zapobieganie lub zmniejszenie ryzyka zakażenia m.in. wirusem HIV i wirusowym zapaleniem wątroby. Zarówno metadon, buprenorfina w monoterapii oraz buprenorfina w kombinacji z naloksonem są stosowane w postaci doustnej (buprenorfina w monoterapii i w kombinacji z naloksonem w postaci tabletek podawanych podjęzykowo, metadon w postaci syropu) [46], [48], [49].

Podsumowując, leki zarejestrowane w Polsce w analizowanym wskazaniu (leczenie substytucyjne uzależnienia od opioidów), stosowane w ramach polskiej praktyki klinicznej i rekomendowane przez światowe grupy ekspertów w dziedzinie terapii uzależnień od opioidów, to oprócz buprenorfiny

Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) stosowany w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie. Analiza problemu decyzyjnego.



w kombinacji z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®): **metadon oraz buprenorfina w monoterapii**. W związku z powyższym, jako **komparatory** (technologie opcjonalne) **dla wnioskowanej technologii** stosowanej w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych pacjentów i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie, **wstępnie wybrano: metadon oraz buprenorfinę w monoterapii**.

Ponadto stwierdzono, że dodatkowym komparatorem dla analizowanego leku będzie zastosowanie braku leczenia przyczynowego (rozumianego jako podanie **placebo**) w analizowanej grupie pacjentów. Porównanie stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) z placebo pozwala na wykazanie skuteczności klinicznej i ocenę profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii.

Zgodnie z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku należy przeprowadzić porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną. Zatem, przy wyborze komparatorów należy w pierwszej kolejności wymienić leki, które obecnie są refundowane u chorych w analizowanej populacji docelowej, a następnie przy braku możliwości przeprowadzenia takiego porównania (technologia wnioskowana vs refundowana technologia opcjonalna), należy rozważyć możliwość porównania technologii wnioskowanej z odpowiednimi technologiami opcjonalnymi, które nie są refundowane w analizowanym wskazaniu [87]. Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w Sprawie Leków Refundowanych z dnia 23 kwietnia 2015 roku na dzień 1 maja 2015 roku [105], na rynku leków refundowanych w Polsce znajdują się następujące produkty lecznicze zawierające:

- **metadon**
 - Methadone Hydrochloride Molteni®, syrop [49],
- **buprenorfina**
 - Bunondol®, tabletki podjęzykowe [107],
 - Transtec®, system transdermalny [108].

Wszystkie powyższe leki są zaliczane do grupy limitowej - opioidowe leki przeciwbólowe, we wskazaniu: nowotwory złośliwe, w przypadku buprenorfiny również we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji [105].

Niemniej jednak wszystkie ww. produkty można stosować w ramach programu leczenia substytucyjnego NFZ (pośrednia refundacja, również dotyczy preparatów nie mających zarejestrowanych wskazań do stosowania w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów).

4.2. PODSUMOWANIE WYBORU KOMPARATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU)

Za odpowiednie komparatory (technologie opcjonalne) dla produktu leczniczego **Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson)**, stosowanego w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych pacjentów i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie, wybrano **metadon oraz buprenorfinę w monoterapii**, ze względu na:

- istniejącą praktykę kliniczną w Polsce, obejmującą w ramach leczenia substytucyjnego uzależnienia od opioidów stosowanie metadonu i buprenorfiny (rozumianej jako stosowanie produktu z lub bez naloksonu) [58],
- polskie i światowe zalecenia praktyki klinicznej dotyczące stosowania w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów obok buprenorfiny w kombinacji z naloksonem (produkt leczniczy Suboxone®) również metadonu i buprenorfiny w monoterapii [12], [37]–[45], [69], [85], [97], [100], [110], [111], [112]–[114],
- podobne wskazania rejestracyjne do produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) [46] dotyczące stosowania metadonu i buprenorfiny w monoterapii jako leczenia substytucyjnego uzależnienia od narkotyków opioidowych, w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego [48], [49],
- podobną populację docelową dla leków: powyżej 15 lat w przypadku produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) oraz buprenorfiny w monoterapii [46], [48]; w przypadku metadonu nie zdefiniowano wieku populacji, w której lek może być stosowany, [49],
- zbieżność przeciwwskazań do stosowania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) oraz buprenorfiny w monoterapii [46], [48] (stosowanie metadonu związane jest większą liczbą przeciwwskazań) [49],
- podobny sposób podawania analizowanych leków (doustnie): produkt leczniczy Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) oraz buprenorfina w monoterapii w postaci tabletek podjęzykowych [46], [48], metadon w postaci syropu [49].

Dodatkowo, jako komparator wybrano także brak leczenia przyczynowego (rozumianego jako podanie **placebo**). Takie podejście umożliwi wykazanie skuteczności klinicznej produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) w analizowanym wskazaniu, jak również pozwoli na wiarygodną ocenę profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii.

Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) stosowany w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie. Analiza problemu decyzyjnego.



Ponadto założono, że w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania produktu łączonego: buprenorfina/nalokson z metadonem w analizowanym wskazaniu w zakresie twardych punktów końcowych (np. ryzyko zgonu, wskaźnik retencji na leczenie, niewłaściwe wykorzystanie stosowanego leku czy jakość życia), przeprowadzone zostanie porównanie buprenorfiny z metadonem. Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych, jak również informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Suboxone®, połączenie buprenorfiny z naloksonem ma na celu zniechęcenie do niewłaściwego stosowania i nadużywania buprenorfiny. Przewiduje się, że niewłaściwe stosowanie dożylnie lub donosowo leku Suboxone® jest mniej prawdopodobne niż samej buprenorfiny, gdyż nalokson zawarty w produkcie Suboxone® może prowadzić do wystąpienia objawów abstynencyjnych u osób uzależnionych od heroiny, metadonu lub innych agonistów opioidów. **Nalokson** podawany w zwykłych dawkach doustnie lub podjęzykowo pacjentom doświadczającym opioidowych objawów abstynencyjnych, **wykazuje niewielki lub zerowy efekt farmakologiczny**, z powodu jego prawie całkowitego metabolizmu pierwszego przejścia [46]. Jednakże, w przypadku podawania dożylnego osobom uzależnionym od opioidów, obecność naloksonu w produkcie Suboxone® wywołuje wyraźne działanie antagonistyczne w stosunku do opioidów oraz zespołu abstynencyjnego, zniechęcając w ten sposób do dożylnego nadużywania produktu. Zatem, nalokson, który jest dodany do buprenorfiny w produkcie Suboxone® ma jedynie zniechęcać do nadużywania samej buprenorfiny oraz ograniczyć dostępność sprzedaży tej substancji na czarnym rynku. Nalokson nie polepsza wyników leczenia, czyli z jego zastosowania w produkcie Suboxone® nie ma żadnej wartości dodanej w zakresie efektu terapeutycznego. Przeprowadzenie porównania buprenorfiny z metadonem jest zatem zasadne ze względu na informacje przytoczone powyżej, jak również z uwagi na fakt, iż na podstawie wstępnego przeglądu badań klinicznych, dotyczącego porównania produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) względem buprenorfiny, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema opcjami terapeutycznymi.

5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)

W przypadku, gdy przedmiotem analizy jest ocena efektów leczenia preparatem łączonym buprenorfina/nalokson, poszukiwanymi punktami końcowymi, istotnymi z klinicznego punktu widzenia będą:

- w zakresie skuteczności klinicznej:
 - o odsetek pacjentów kontynuujących udział w programie terapii/badaniu (retencja),
 - o odsetek pacjentów, którzy uzyskali negatywne wyniki badań toksykologicznych moczu na obecność metabolitów nielegalnych opioidów (oraz innych uzależniających narkotyków lub leków),
 - o odsetek pacjentów, którzy stosowali opioidy (oraz inne uzależniające substancje),

Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina + nalokson) stosowany w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie. Analiza problemu decyzyjnego.



- o odsetek pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie (ukończenie fazy indukcji),
- o odsetek pacjentów, którzy odczuwali chęć sięgnięcia po opioidy (głód narkotyku),
- o ogólny stan zdrowia,
- o zadowolenie pacjenta z zastosowanej terapii,
- o stosowanie się do zaleceń lekarskich,
- o długość abstynencji od nielegalnych opioidów (oraz innych uzależniających substancji),
- o czas trwania leczenia,
- o czas trwania stosowania opioidów (oraz innych uzależniających substancji),
- o odsetek pacjentów, którzy ukończyli udział w badaniu,
- o odsetek pacjentów, którzy ukończyli leczenie w programie,
- o redukcja stosowania opioidów,
- o średni czas pozostawania w badaniu,
- o ryzyko nawrotu do uzależnienia,
- o ryzyko niewłaściwego wykorzystania stosowanego leku,
- o ryzyko zgonu,
- o jakość życia
- w zakresie profilu bezpieczeństwa - ryzyko wystąpienia:
 - o poszczególnych działań niepożądanych (ogółem, ciężkich, poważnych),
 - o działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem,
 - o rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych,
 - o zgonu z powodu działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem.

Oceniono, że analizowane efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) pozwalają na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W LECZENIU SUBSTYTUCYJNYM UZALEŻNIENIA OD NARKOTYKÓW OPIOIDOWYCH

6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI

W tabeli poniżej zestawiono informacje w zakresie Stanowisk wydanych przez Radę Konsultacyjną lub Radę Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji i/lub rekomendacji

Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) stosowany w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie. Analiza problemu decyzyjnego.



Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie finansowania ze środków publicznych technologii wnioskowanej oraz komparatorów (interwencji alternatywnych stosowanych w analizowanym wskazaniu) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od narkotyków opioidowych, u dorosłych pacjentów i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie.

Tabela 5. Oceniana interwencja wnioskowana oraz interwencje alternatywne wybrane na komparatory w świetle Stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT dotyczących wskazania w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od narkotyków opioidowych, u dorosłych pacjentów i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie (maj 2015 rok).

| Substancja (nazwa handlowa) | Stanowisko | | Rekomendacja Prezesa AOTMiT |
|---|------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------|
| | Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT | Rady Przejrzystości przy AOTMiT | |
| produkt łączony: buprenorfina/nalokson (produkt leczniczy Suboxone®) [interwencja wnioskowana] | Brak opinii [85]. | Brak opinii [85]. | Brak opinii [85]. |
| Buprenorfina [komparator] | Brak opinii [85]. | Brak opinii [85]. | Brak opinii [85]. |
| Metadon [komparator] | Brak opinii [85]. | Brak opinii [85]. | Brak opinii [85]. |

6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNISKOWANA ORAZ KOMPATORY W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

Przeszukano bazy danych najważniejszych, światowych Agencji Oceny Technologii Medycznych pod kątem identyfikacji rekomendacji finansowych wydanych dla interwencji wnioskowanej (produkt łączony: buprenorfina/nalokson, tabletki podjęzykowe) oraz komparatorów (buprenorfina i metadon) stosowanych w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od narkotyków opioidowych, u dorosłych pacjentów i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie. Decyzje światowych Agencji Oceny Technologii Medycznych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 6. Oceniana interwencja wnioskowana oraz interwencje alternatywne wybrane na komparatory w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących wskazania w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od narkotyków opioidowych, u dorosłych pacjentów i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie (maj 2015 rok).

| Agencja | Rodzaj interwencji | Substancja czynna (forma podania) | Decyzja | Rok wydania decyzji |
|--|-------------------------|--|--|--------------------------------------|
| Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) | Interwencja wnioskowana | produkt łączony: buprenorfina/nalokson (doustnie - tabletki) | Pozytywna rekomendacja [60], [61], [62]. | 2011 2006 2005 |
| | | | Negatywna rekomendacja [98]. | 2013 |
| | Komparator | buprenorfina (doustnie - tabletki) | Pozytywna rekomendacja [64]. | 2001 |
| | Komparator | metadon (doustnie - tabletki) | Pozytywna rekomendacja [63]. | 2014 |
| Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) | Interwencja wnioskowana | produkt łączony: buprenorfina/nalokson (doustnie - tabletki) | Pozytywna rekomendacja [65]. | 2008 |
| | Komparator | buprenorfina (doustnie - tabletki) | Brak rekomendacji [66]. | - |
| | Komparator | metadon (doustnie - tabletki) | | |
| The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) | Interwencja wnioskowana | produkt łączony: buprenorfina/nalokson (doustnie - tabletki) | Brak rekomendacji [78]. | - |
| | Komparator | buprenorfina (doustnie - tabletki) | Pozytywna rekomendacja [45], [106]. | 2010 2007 |
| | Komparator | metadon (doustnie - tabletki) | Pozytywna rekomendacja [106]. | 2007 |
| Scottish Medicines Consortium (SMC) | Interwencja wnioskowana | produkt łączony: buprenorfina/nalokson (doustnie - tabletki) | Pozytywna rekomendacja [68]. | 2007 |
| | Komparator | buprenorfina (doustnie - tabletki) | Brak rekomendacji [69]. | - |
| | Komparator | metadon (doustnie - tabletki) | | |
| All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) | Interwencja wnioskowana | produkt łączony: buprenorfina/nalokson (doustnie - tabletki) | Pozytywna rekomendacja [67]. <i>Komentarz: rekomendacja z ograniczeniami do stosowania u pacjentów, u których podanie metadonu nie jest zalecane.</i> | 2008 |
| | Komparator | buprenorfina (doustnie - tabletki) | Brak rekomendacji [103]. | - |
| | Komparator | metadon (doustnie - tabletki) | | |
| Haute Autorité de Santé (HAS) | Interwencja wnioskowana | produkt łączony: buprenorfina/nalokson (doustnie - tabletki) | Pozytywna rekomendacja [70]. <i>Komentarz: poziom refundacji: 65%</i> | 2008 |
| | Komparator | buprenorfina (doustnie - tabletki) | Pozytywna rekomendacja [71], [72], [73], [74], [109]. <i>Komentarz: poziom refundacji: 65%.</i> | 2012 2011 2010 2007 2001 |

Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) stosowany w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie. Analiza problemu decyzyjnego.



| Agencja | Rodzaj interwencji | Substancja czynna (forma podania) | Decyzja | Rok wydania decyzji |
|---|-------------------------|--|---|----------------------|
| | Komparator | metadon (doustnie - tabletki) | Pozytywna rekomendacja [75], [76], [77], [79]. Komentarz: poziom refundacji: 65%. | 2012 2007 2001 |
| Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) | Interwencja wnioskowana | produkt łączony: buprenorfina/nalokson (doustnie - tabletki) | Brak rekomendacji [81]. | - |
| | Komparator | buprenorfina (doustnie - tabletki) | | |
| | Komparator | metadon (doustnie - tabletki) | | |
| Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU) | Interwencja wnioskowana | produkt łączony: buprenorfina/nalokson (doustnie - tabletki) | Brak rekomendacji [80]. | - |
| | Komparator | buprenorfina (doustnie - tabletki) | | |
| | Komparator | metadon (doustnie - tabletki) | | |

7. ASPEKTY KOSZTOWO-REFUNDACYJNE

7.1. AKTUALNA SYTUACJA REFUNDACYJNA PRODUKTU LECZNICZEGO SUBOXONE®

Produkt leczniczy Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina + nalokson) nie jest obecnie finansowany w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych w żadnej z poniższych kategorii dostępności refundacyjnych:

- lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym,
- lek dostępny w ramach programu lekowego,
- lek stosowany w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym [115].

Leczenie produktem leczniczym Suboxone® odbywa się w ramach świadczenia z rodzaju opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień tj. w ramach programu leczenia substytucyjnego (kod zakresu świadczenia kontraktowanego: 04.1740.008.02) [121], [122].

Leczenie substytucyjne regulowane jest w ramach Ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii [89], której aktem wykonawczym jest Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 1 marca 2013 roku [50].

W ramach programu leczenia substytucyjnego NFZ dostępne są 4 świadczenia medyczne umożliwiające zastosowanie metadonu (5.15.22.0000022 i 5.15.22.0000023) lub innej substancji czynnej (5.15.22.0000024 i 5.15.22.0000025) w ramach leczenia substytucyjnego, z podaniem leku w lokalizacji (5.15.22.0000022 i 5.15.22.0000024) lub z wydaniem leku pacjentowi do domu (5.15.22.0000023 i 5.15.22.0000025) [121], [122].

Aktualnie świadczenia z podaniem leku w lokalizacji wyceniane są na 4 punkty podczas gdy świadczenia z wydaniem leku pacjentowi do domu wyceniane są na 3 punkty rozliczeniowe z NFZ [121], [122].

Średni ważony wielkością kontraktu koszt punktu za świadczenia z zakresu 04.1740.008.02 wyniósł w 2014 roku 8,64 PLN (zakres od 7,50 PLN do 9,00 PLN). Planowany koszt punktu za ww. świadczenia w 2015 roku również wynosi średnio około 8,64 PLN (zakres: 7,50 PLN do 9,00 PLN) [123].

Najniższy koszt punktu za analizowane świadczenia (7,50 PLN lub 7,80 PLN w 2014 roku) dotyczy kontraktów z Lubelskim i Wielkopolskim Oddziałem Wojewódzkim NFZ [123].

Szczegóły dotyczące kosztów świadczeń realizowanych w programie leczenia substytucyjnego dla NFZ przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Świadczenie program leczenia substytucyjnego (kod zakresu kontraktowanego: 04.1740.008.02) w ramach którego może być aktualnie finansowany ze środków publicznych produkt leczniczy Suboxone® [122].

| Kod świadczeń jednostkowych | Nazwa świadczeń jednostkowych | Jednostka rozliczeniowa | Waga punktowa | Czas udzielania świadczenia płatnego 100% | Uwagi | Koszt 1 dnia dla NFZ* |
|-----------------------------|---|-------------------------|-------------------------------|---|-------------------------------|-----------------------|
| 5.15.22.0000022 | program leczenia substytucyjnego metadonem (uczestnik programu) | punkt | 4 | za każdy dzień udziału w programie | z podaniem leku w lokalizacji | 34,55 PLN |
| 5.15.22.0000023 | | | 3 | | z wydaniem leku do domu | 25,91 PLN |
| 5.15.22.0000024 | 4 | | z podaniem leku w lokalizacji | | 34,55 PLN | |
| 5.15.22.0000025 | 3 | | z wydaniem leku do domu | | 25,921 PLN | |

*cena punktu rozliczeniowego 8,636770 PLN (średnia ważona wszystkimi kontraktami cena w 2015 roku) [123].



Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) stosowany w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie. Analiza problemu decyzyjnego.



[Redacted text block]

Eksperti kliniczni współpracujący przy realizacji oceny technologii medycznej jednomyślnie wskazali, że wszyscy pacjenci aktualnie leczeni substytucyjnie włączeni są do analizowanego programu NFZ.

[Redacted table content]

Należy pamiętać, że przedstawione w powyższej tabeli koszty jednego dnia terapii w programie leczenia substytucyjnego to nie tylko koszty leków, ale też koszty świadczeń terapeutycznych, programów terapeutycznych, niezbędnych badań diagnostycznych; konsultacji specjalistycznych, żywienia, działań edukacyjno-konsultacyjnych dla rodzin [124].

Wskazana powyżej dysproporcja w udziale kosztu zakupu leku w koszcie całkowitym świadczeń medycznych programu leczenia substytucyjnego NFZ przekłada się na niski zakres wykorzystania produktu leczniczego Suboxone® w leczeniu substytucyjnym pacjentów z analizowanej populacji.

Jest to szczególnie istotne w ośrodkach, które zgodnie z kontraktem z Oddziałem Wojewódzkim Narodowego Funduszu Zdrowia uzyskały niższy koszt punktu za świadczenia realizowane w ramach programu leczenia substytucyjnego NFZ.

[Redacted table content]



7.2. PROPONOWANY SPOSÓB ROZSZERZENIA DOSTĘPU DO WNIOSKOWANEJ TECHNOLOGII

Firma Reckitt Benckiser (Poland) S.A. wnioskuje o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla produktu leczniczego Suboxone® (buprenorfina i nalokson w stosunku 4:1, kody EAN: 5909990043088 i 5909990043101) w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od narkotyków opioidowych przeprowadzonym w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego wśród pacjentów, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie.

Zgodnie z informacjami uzyskanymi od Wnioskodawcy oraz ekspertów klinicznych uczestniczących w badaniu kwestionariuszowym ww. zmiana pozwoli rozszerzyć dostęp do wnioskowanej technologii w warunkach polskich.

Na uwagę zasługuje, że w chwili obecnej stosowanie wnioskowanej technologii w warunkach ambulatoryjnych z wysokim prawdopodobieństwem nie jest dozwolone [50], [51], [125]. Tym samym w analizie założono, że wpisanie wnioskowanej technologii do Wykazu będzie poprzedzone odpowiednimi zmianami w aktach prawnych.

Zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami produkt leczniczy Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina + nalokson; tabletki podjęzykowe) może być wykorzystywany w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych, u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie [46]. Ponieważ produkt leczniczy Suboxone® zarejestrowany jest tylko we wskazaniu, którego dotyczy wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku przyjęto, że lek będzie finansowany we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, o której mowa w art. 11 pkt. 1 Ustawy [115] (ewentualnie wystąpi zawężenie wieku pacjentów, omówione w rozdziale 2.).

Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) stosowany w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie. Analiza problemu decyzyjnego.



Aktualnie jedynym dostępnym na rynku preparatem złożonym zawierającym buprenorfinę i nalokson jest produkt leczniczy Suboxone®, który nie jest współfinansowany ze środków publicznych.

Proste produkty lecznicze zawierające buprenorfinę są współfinansowane ze środków publicznych w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym [116]. Preparaty buprenorfiny w postaci tabletek podjęzykowych (Bunondol®) współfinansowanie są ze środków publicznych w grupie limitowej nr 152.3 (opiodowe leki przeciwbólne - postaci do stosowania podjęzykowego); preparaty buprenorfiny w postaci systemu transdermalnego (Transtec®) refundowane są w grupie limitowej nr 152.4 (opiodowe leki przeciwbólne - postaci do stosowania przez skórny).

Wspomniane preparaty buprenorfiny w kategorii dostępności refundacyjnej: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji wydawane są świadczeniobiorcy za odpłatnością 30% limitu finansowania, natomiast w kategorii dostępności refundacyjnej: we wskazaniu określonym stanem klinicznym - nowotwory złośliwe wydawane są świadczeniobiorcy bezpłatnie [116].

Niemniej żaden z obecnie refundowanych preparatów buprenorfiny (Bunondol®, Transtec®) nie jest zarejestrowany do stosowania w leczeniu uzależnień od narkotyków opioidowych, co oznacza, że aktualnie żaden preparat buprenorfiny nie jest refundowany we wskazaniu, o którego refundację ubiega się Podmiot odpowiedzialny za produkt leczniczy Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina + nalokson) [119], [120].

[REDACTED]

Zgodnie z art. 15 Ustawy [115] do wspólnej grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową przy zastosowaniu kryteriów tych samych wskazań, w których są refundowane inne preparaty z daną substancją czynną i o podobnej skuteczności klinicznej. Ponieważ żaden z obecnie refundowanych preparatów buprenorfiny (Bunondol®, Transtec®) nie jest zarejestrowany do stosowania oraz refundowany we wskazaniu, o którego refundację ubiega się Podmiot odpowiedzialny za produkt leczniczy Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina + nalokson) - leczenie substytucyjne (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych, u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie, z potencjalnych strategii refundacyjnych wykluczono finansowanie preparatu Suboxone® w ramach grupy limitowej nr: 152.3 Opioidowe leki przeciwbólne - postaci do stosowania podjęzykowego [48], [119], [120].

Zgodnie z zapisami art. 15 Ustawy [115] jedyną możliwą strategią refundacyjną dla produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina + nalokson) jest podjęcie jego współfinansowania ze środków publicznych w ramach odrębnej, nowoutworzonej grupy limitowej.

Podsumowanie aspektów świadczących o kwalifikacji wnioskowanej technologii do osobnej grupy limitowej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Aspekty związane z kwalifikacją wnioskowanej technologii do osobnej grupy limitowej.

| Ustawowe kryteria kwalifikacji - art. 15 ust. 2 i 3 [115] | Aspekty związane z refundacją Suboxone® |
|---|--|
| <p>Ta sama nazwa międzynarodowa lub inna nazwa międzynarodowa, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania leków we wspólnej grupie</p> | <p>Kryterium częściowo spełnione/niespełnione. W Wykazie [116] znajdują się produkty zawierające jedną z substancji występujących w produkcie Suboxone - buprenorfinę (produkty Bunondol® pod postacią tabletek podjęzykowych o niskiej zawartości buprenorfiny w jednostce i refundowane w leczeniu bólu oraz produkty Transtec® w postaci systemów transdermalnych również refundowane w leczeniu bólu). Niemniej jednak brak naloksonu wyklucza możliwość wpisania wnioskowanej technologii do grupy 152.3 lub 152.4, gdyż jego funkcja zapobiegająca niewłaściwemu stosowaniu (zniechęcenie do używania leku dożylnie) może stanowić ważny aspekt terapeutyczny leczenia pacjentów uzależnionych od opioidów (zmniejszony dostęp do opioidu mogącego wywołać efekt narkotyczny; pacjent nie ma "pod ręką" takiego specyfiku).</p> |
| <p>Taki sam zakres wskazań objętych refundacją leków we wspólnej grupie</p> | <p>Kryterium niespełnione. Nie są refundowane preparaty do stosowania w analizowanym wskazaniu w ramach Wykazu [116]</p> |
| <p>Podobna skuteczność leków we wspólnej grupie</p> | <p>Kryterium częściowo spełnione. Należy sądzić, iż zastosowanie takiej samej dawki buprenorfiny i produktu Suboxone będzie wiązać się z takimi samymi efektami klinicznymi przy założeniu takich samych warunków ich podawania</p> |
| <p>Droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna</p> | <p>Kryterium częściowo spełnione/niespełnione. Podobna</p> |

Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) stosowany w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie. Analiza problemu decyzyjnego.



| Ustawowe kryteria kwalifikacji - art. 15 ust. 2 i 3 [115] | Aspekty związane z refundacją Suboxone® |
|---|--|
| w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny – oddzielna grupa | droga podawania względem produktu z grupy 152.3 oraz odrębna droga podawania względem produktu z grupy 153.4 - brak jednoznacznych danych na temat wpływu drogi podawania na efekt terapeutyczny |
| Podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny pomimo odmiennych mechanizmów działania leków we wspólnej grupie | Kryterium niespełnione. Wszystkie produkty (Suboxone®, Bunondol®, Transtec®) zawierają taką samą substancję czynną - buprenorfinę. Dodatek naloksonu w produkcie Suboxone® nie wpływa na mechanizm działania leku, ale może mieć znaczenie socjologiczne i psychologiczne (brak sprzedaży leku Suboxone na "czarnym rynku"; brak efekty narkotycznego u pacjenta nadużywającego wnioskowanej technologii; zniechęcenie do używania leku dożylnie). |

7.3. KALKULACJA CEN I WYSOKOŚCI LIMITU FINANSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO SUBOXONE®

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zgodnie z Ustawą o refundacji leków z dnia 12 maja 2011 roku marża hurtowa na leki w wynosi 5% [115].

Zdefiniowana dzienna dawka (ang. *defined daily dose*; DDD) kombinacji buprenorfiny i naloksonu (ATC N07BC51) stosowanej w leczeniu substytucyjnym wynosi 8 mg buprenorfiny i jest taka sama jak DDD buprenorfiny podawanej w monoterapii (ATC N07BC01) [117].

Zgodnie z art. 5 Ustawy [115] za podstawę obliczeń cen detalicznych i limitów finansowania dla leku zawierającego więcej niż jedną substancję czynną przyjmuje się cenę DDD lub liczbę DDD substancji czynnej zawartej w tym leku o najwyższym koszcie DDD. Ponieważ WHO nie podaje wielkości DDD dla naloksonu, za podstawę obliczeń cen detalicznych i limitów finansowania dla produktu leczniczego Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina + nalokson) przyjęto liczbę DDD buprenorfiny w poszczególnych opakowaniach [117].

Podstawę limitu w grupie limitowej, zgodnie z art. 15 ust. 4 Ustawy [115] stanowi najwyższa spośród najniższych cen hurtowych za DDD leku, który dopełnia 15% obrotu ilościowego, liczonego według

DDD, zrealizowanego w tej grupie limitowej w miesiącu poprzedzającym o 3 miesiące ogłoszenie Obwieszczenia MZ. W przypadku podejmowania decyzji o refundacji ze środków publicznych preparatu Suboxone® utworzona zostanie nowa grupa limitowa i tym samym nie jest aktualnie możliwe obliczenie obrotu ilościowego (mierzonego w DDD) zrealizowanego w miesiącach poprzedzających w tej grupie limitowej.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Przy pierwszym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia wprowadzającym wnioskowaną technologię do Wykazu limit będzie wyznaczany w oparciu o wynik negocjacji Wnioskodawcy z Ministerstwem Zdrowia (dopiero przy kolejnym Obwieszczeniu obowiązywać będzie zasada z Art. 15. ust. 4. ustawy o refundacji [115]), niemniej w przypadku utrzymania kształtu rynku na obecnym poziomie, przy kolejnych Obwieszczeniach Ministra Zdrowia z wysokim prawdopodobieństwem limit wyznaczał będzie lek Suboxone® 8MG.

W poniższej tabeli przedstawiono koszt produktu Suboxone® obliczony zgodnie z zasadami Ustawy [115].

[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 text block]

7.4. KALKULACJA KOSZTU STOSOWANIA DLA NFZ I PACJENTA PRODUKTU LECZNICZEGO SUBOXONE®

W niniejszym rozdziale dokonano kwalifikacji produktu leczniczego Suboxone® do poziomu odpłatności, zgodnie z art. 14 Ustawy [115], w przypadku finansowania Suboxone® w odrębnej grupie limitowej.

Kategoria „bezpłatne” dotyczy „leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego” (art. 14. ust 1 pkt 1 ustawy [115]).

Zarejestrowane i wnioskowane wskazanie dla produktu Suboxone® obejmuje: „leczenie substytucyjne uzależnienia od narkotyków opioidowych, w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego. Celem dodania naloksonu jest zniechęcenie do używania leku dożylnie, niezgodnie z zaleceniami. Leczenie jest przeznaczone dla dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 15 lat, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie” [46].

Wnioskowany sposób refundacji uwzględnia część A1 Wykazu leków refundowanych (inny sposób refundacji niż w ramach programu lekowego) i dotyczy jednostki chorobowej nie wskazanej w art. 14. ust 1 pkt 1 ustawy [115], skutkiem czego odrzucono kategorię „bezpłatne” dla wnioskowanej technologii.

Okres podawania wnioskowanej technologii wynosi więcej niż 30 dni (leczenie z definicji przewlekłe), co pozwala wykluczyć odpłatność 50% zgodnie z art. 14 ust. 1 pkt. 2 lit. c i pkt 3 [115].

Kwalifikacja do odpłatności „ryczałt” lub 30% przebiega przy uwzględnieniu kosztu miesięcznej terapii (30 DDD) dla świadczeniobiorcy przy uwzględnieniu 30% odpłatności [115].

| | | | |
|--|--|--|--|
| | | | |
| | | | |
| | | | |

Przy zastosowaniu zasad o których mowa w art. 14 Ustawy [115], produktowi leczniczemu Suboxone[®] zostanie przypisany ryczałtowy poziom odpłatności pacjenta. W poniższej tabeli przedstawiono koszt stosowania produktu leczniczego Suboxone[®] dla NFZ i pacjenta.

Tabela 11. Koszt stosowania dla NFZ i pacjenta produktu leczniczego Suboxone[®].

| Lek wyznaczający limit | Parametr | Suboxone [®] 2MG | Suboxone [®] 8MG |
|---|-------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Suboxone [®] , 2 mg+0,5 mg | Koszt opakowania dla NFZ | | |
| | Koszt opakowania dla pacjenta | | |
| Suboxone [®] , 8 mg+4 mg (Art. 15. ust. 4. ustawy o refundacji [115]) | Koszt opakowania dla NFZ | | |
| | Koszt opakowania dla pacjenta | | |

7.5. STRATEGIA FINANSOWANIA KOMPparatorów ZE ŚRODKÓW PUBLICZNYCH

Stosowanie uwzględnionych w opracowaniu komparatorów dla produktu leczniczego Suboxone[®] jest współfinansowane ze środków publicznych w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym [116]. Strategie finansowania poszczególnych komparatorów ze środków publicznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12. Strategia finansowania potencjalnych komparatorów dla produktu leczniczego Suboxone[®] ze środków publicznych [116].

| Komparator | Grupa limitowa | Poziom odpłatności | Zakres wskazań objętych refundacją | Zarejestrowane wskazania* |
|---|---|--|--|---|
| buprenorfina, tabletki podjęzykowe (Bunondol [®]) | 152.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - postaci do stosowania podjęzykowego | we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji: 30% limitu finansowania nowotwory złośliwe: ryczałt | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji nowotwory złośliwe | Bóle różnego pochodzenia umiarkowane do silnych, wymagające zastosowania opioidowego leku przeciwbólowego [119] |
| buprenorfina, system transdermalny (Transtec [®]) | 152.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - postaci do stosowania przezskórnego | we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji: 30% limitu finansowania nowotwory złośliwe: ryczałt | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji nowotwory złośliwe | Ból o średnim i dużym nasileniu w przebiegu chorób nowotworowych i ból o dużym nasileniu w przebiegu innych schorzeń, jeżeli nie ustępuje po zastosowaniu nieopiodowych środków przeciwbólowych [120] |
| metadon, syrop | 150.3, Opioidowe | Ryczałt | Nowotwory złośliwe | nd |

Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) stosowany w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie. Analiza problemu decyzyjnego.



| Komparator | Grupa limitowa | Poziom odpłatności | Zakres wskazań objętych refundacją | Zarejestrowane wskazania* |
|------------------------------------|------------------------------|--------------------|------------------------------------|---------------------------|
| (Methadone Hydrochloride Molteni®) | leki przeciwbólowe – metadon | | | |

nd – nie dotyczy; *dotyczy preparatów refundowanych we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.

Potencjalne komparatory dla produktu leczniczego Suboxone® są współfinansowane ze środków publicznych, niemniej aktualnie żaden komparator nie jest bezpośrednio refundowany we wskazaniu, o którego refundację ubiega się Podmiot odpowiedzialny za produkt leczniczy Suboxone® - leczenie substytucyjne (w ramach leczenia medycznego, społecznego oraz psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych, u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia. Na podstawie charakteru refundacji buprenorfiny oraz metadonu należy sądzić, że pacjent poddawany terapii uzależnienia od narkotyków opioidowych nie ma dostępu do produktów refundowanych ze środków publicznych w ramach Wykazu refundowanych leków, środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych.

Na uwagę zasługuje, że teoretycznie zarówno Bunondol® jak i Transtec® pomimo braku zarejestrowanego wskazania mogą być stosowane w analizowanym wskazaniu w ramach programu leczenia substytucyjnego NFZ (w ramach świadczeń 5.15.22.0000024 i 5.15.22.0000025). Produkt buprenorfiny mający zarejestrowane wskazania do stosowania w analizowanym wskazaniu (Subutex®), zgodnie z informacjami uzyskanymi od Wnioskodawcy, został w 2013 roku wyrejestrowany z obrotu na terenie Polski.

8. BIBLIOGRAFIA

- [1] Vetulani J. Uzależnienia lekowe: mechanizmy neurobiologiczne i podstawy farmakoterapii. Alkohol Narkom. 2001; 14(1).
- [2] Steinbarth-Chmielewska K, Baran-Furga H. Klinika i farmakoterapia uzależnień od opiatów i środków psychostymulujących. Farmakoter Psychiatr Neurol 2008; 1: 33–42.
- [3] Johnson SW, North RA. Opioids excite dopamine neurons by hyperpolarization of local interneurons. J Neurosci. 1992; 12: 483–488.
- [4] Walsh SL, June HL, Schuh KJ. i wsp. Effects of buprenorphine and methadone in methadone-maintained subjects. Psychopharmacol. 1995; 119: 268–276.
- [5] Farrell M. Opiate withdrawal. Addiction 1994; 89: 1471–1475.
- [6] Przewłocki R, Przewłocka B. Neuronalne i molekularne podstawy uzależnień od opiatów. Alkohol Narkom. 2001; 14(1).
- [7] International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision, <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en> (maj 2015 rok).
- [8] Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, http://books.google.pl/books?id=3SQtprnHb9MC&printsec=frontcover&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false (maj 2015 rok).
- [9] Bickel WK, Amass L. Buprenorphine treatment of opioid dependence: a review. Exp Clin Psychopharmacol. 1995; 3: 477–489.
- [10] Lange WR, Fudala PJ, Dax EM. i wsp. Safety and side effects of buprenorphine in the clinical management of heroin addiction. Drug Alcohol Depen. 1990; 26: 19–28.
- [11] Habrat B. Znaczenie preparatu Suboxone w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opiatów. Ordynator Lek. 2009; 9(81–82): 21–24.
- [12] Habrat B. Uzależnienia od substancji psychoaktywnych i niektóre stany w ich przebiegu. [w:] Jarema M. (red.) Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych. VM Media Sp z o.o. VM Group sp. k., Gdańsk, 2011.
- [13] Substytucyjne leczenie uzależnień. Szansa wciąż niewykorzystana. Służba Zdrowia, 29 września 2008.
- [14] Rehm J, Patra J. Psychoactive Substance Use: Epidemiology And Burden Of Disease. [w:] ATLAS on substance use (2010) — Resources for the prevention and treatment of substance use disorders. WHO, 2010.
- [15] Compton WM, Thomas YF, Conway KP. i wsp. Developments in the Epidemiology of Drug Use and Drug Use Disorders. Am J Psychiatry. 2005; 162: 1494–1502
- [16] Degenhardt L, Dierker L, Chiu W. i wsp. Evaluating the drug use “gateway” theory using cross national data: consistency and associations of the order of initiation of drug use among participants in the WHO World Mental Health Surveys. Drug and Alcohol Dependence 2010; 108(1): 84–97.
- [17] Radomska M, Bisaga A, Popik A. Współczesne metody farmakoterapii w uzależnieniu opiatowym. Prz Lek. 2000; 57(10): 509–518.
- [18] Leppert W. Postępy w farmakoterapii bólu nowotworowego analgetykami opioidowymi. Onkol Pol. 2007; 10(4): 159–163.
- [19] Verster A, Buning E. Skuteczność leczenia substytucyjnego uzależnienia od opiatów. Broszura informacyjna; Warszawa, 2004.
- [20] Krupka-Matuszczyk I, Matuszczyk M. (red.) Psychiatria. Podręcznik dla studentów pielęgniarstwa. Wydawnictwo Śląskiego Uniwersytetu Medycznego, Katowice, 2007.
- [21] Ling W, Wesson DR. Clinical efficacy of buprenorphine: comparisons to methadone and placebo. Drug Alcohol Depend. 2003; 70(2 Suppl.): S49–S57.
- [22] Mattick RP, Ali R, White JM. i wsp. Buprenorphine versus methadone maintenance therapy: a randomized double-blind trial with 405 opioid-dependent patients. Addiction 2003; 98: 441–452.

Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) stosowany w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie. Analiza problemu decyzyjnego.



- [23] Barnett PG, Podgers JH, Bloch DA. A meta-analysis comparing buprenorphine to methadone for treatment of opiate dependence. *Addiction* 2001; 96: 683–690.
- [24] Mattick RP, Kimber J, Breen C. i wsp. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; 2: CD002207.
- [25] Gerra G, Borella F, Zaimovic A. i wsp. Buprenorphine versus methadone for opioid dependence: predictor variables for treatment outcome. *Drug Alcohol Depend.* 2004; 75(1): 37–45.
- [26] Habrat B, Baranowski R, Steinbarth-Chmielewska K. i wsp. Odstęp QT w zapisie ekg u osób z uzależnieniem opioidowym leczonych substytucyjnie. *Alkohol Narkom.* 2008; 21(3): 263–285.
- [27] Dostępność programów leczenia substytucyjnego. Krajowe Biuro ds. Przeciwdziałania Narkomanii, <http://www.narkomania.org.pl/czytelnia/112,Dostepnosc-programow-leczenia-substytucyjnego> (maj 2015 rok).
- [28] Krajowe Biuro ds. Przeciwdziałania Narkomanii, <http://www.kbpn.gov.pl/portal?id=112184> (maj 2015 rok).
- [29] Krajowe Biuro ds. Przeciwdziałania Narkomanii, <http://www.kbpn.gov.pl/portal?id=104924> (maj 2015 rok).
- [30] Europejski Raport Narkotykowy. Tendencje i Osiągnięcia. Europejskie Centrum Monitorowania Narkotyków i Narkomanii, 2014.
- [31] 2012 National report (2011 date) to the EMCDDA. Poland: New Development, Trends and in-depth information on selected issues draft. Krajowe Biuro ds. Przeciwdziałania Narkomanii. Warszawa, 2012.
- [32] 2013 National Report (2012 Data) To The Emcdda By The Polish Reitox Focal Point. Poland: New Development, Trends And In-Depth Information On Selected Issues. National Bureau for Drug Prevention Warsaw, Poland 2013.
- [33] Niedźwiedzka-Stadnik M. Pielacha M. Rosińska M. Zakażenia HIV i zachorowania na AIDS w Polsce w 2012 roku. *Przegląd epidemiologiczny* 2014; 68: 383–386
- [34] Malczewski A. Problem narkotyków i narkomanii w Polsce – najnowsze dane. Centrum Informacji o Narkotykach i Narkomanii, 2010.
- [35] Malczewski A. Zgony z powodu narkotyków w Polsce – analiza trendów i zróżnicowania terytorialnego. Centrum Informacji o Narkotykach i Narkomanii, 2008.
- [36] Młodzież a substancje psychoaktywne – Młodzież 2013. Badanie zlecone przez Krajowe Biuro ds. Przeciwdziałania Narkomanii. Warszawa 2014.
- [37] National Guidelines for Medication-Assisted Treatment of Opioid Dependence Australian Government, kwiecień 2014.
- [38] Guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence. World Health Organization (WHO), 2009.
- [39] Buprenorphine/Naloxone for Opioid Dependence: Clinical Practice Guideline. Centre for Addiction and Mental Health. Canada, 2012.
- [40] Guidance No.42 on medical treatment of drug abusers in substitution treatment for opioid dependence. National Board of Health, Denmark. 1 lipiec 2008.
- [41] Recommandations médicales pour les traitements basés sur la substitution (TBS) de la dépendance aux opioïdes – 2012. Swiss Society of Addiction Medicine.
- [42] Guidance for the use of substitute prescribing in the treatment of opioid dependence in primary care. Royal College of General Practitioners, styczeń 2011.
- [43] Clinical Guidelines for the Use of Buprenorphine in the Treatment of Opioid Addiction. A treatment Improvement Protocol No. 40. U.S. Department of Health and Human Services, 2004.
- [44] Nasjonal Retningslinje for legemiddelassistert rehabilitering ved opioidavhengighet. Helsedirektoratet, 2010.
- [45] Methadone and buprenorphine for the management of opioid dependence. NICE technology appraisal guidance 114. Marzec 2010.
- [46] Charakterystyka Produktu Leczniczego Suboxone® (buprenorfina/nalokson).
- [47] Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa Suboxone® (buprenorfina/nalokson), aktualizacja 2011.
- [48] Charakterystyka Produktu Leczniczego Subutex® (buprenorfina).
- [49] Charakterystyka Produktu Leczniczego Methadone Hydrochloride Molteni® (metadon).

- [50] Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie leczenia substytucyjnego. Dziennik Ustaw Nr 13. Poz. 368. 19 marca 2013, <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=m111111&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=&ma=031607> (maj 2015 rok).
- [51] Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie szczegółowego trybu postępowania przy leczeniu substytucyjnym oraz szczegółowych warunków, które powinien spełniać zakład opieki zdrowotnej prowadzący leczenie substytucyjne. Dziennik Ustaw Nr 205. Poz.1493. 19 października 2007.
- [52] <http://leki-informacje.pl/> (maj 2015 rok).
- [53] Urząd Rejestracji Produktów leczniczych, Wyrobów medycznych i Produktów Biobojczych, <http://www.urpl.gov.pl/> (maj 2015 rok).
- [54] Charakterystyka Produktu Leczniczego Doltard® (morfina o przedłużonym uwalnianiu).
- [55] Charakterystyka Produktu Leczniczego MSC Continus® (morfina o zmodyfikowanym uwalnianiu).
- [56] Charakterystyka Produktu Leczniczego Vendal retard® (morfina o przedłużonym uwalnianiu).
- [57] Portal Dbam o Zdrowie, fosforan kodeiny, http://www.doz.pl/leki/s2772-fosforan_kodeiny (maj 2015 rok).
- [58] Odpowiedź podsekretarza stanu w Ministerstwie Zdrowia - z upoważnienia ministra - na interpelację nr 15052 w sprawie umożliwienia stosowania w szerszym zakresie środków innych niż metadon w terapii substytucyjnej, <http://orka2.sejm.gov.pl/IZ6.nsf/main/270C0C08> (maj 2015 rok).
- [59] Kieffer BL, Gaveriaux-Ruff C. Exploring the opioid system by gene knockout. *Prog Neurobiol* 2002; 66:285-306.
- [60] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. New listings on the Pharmaceutical Benefits Scheme 1 April 2006, <http://www.pbs.gov.au/info/news/2006/04/new-listings-on-pbs> (maj 2015 rok).
- [61] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document: Buprenorphine hydrochloride with naloxone hydrochloride, sublingual tablets, 2 mg (base) – 500 micrograms and 8 mg (base) – 2 mg, Suboxone®. PBAC, listopad 2005 <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2005-11/positive-recommendations> (maj 2015 rok).
- [62] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. March 2011 PBAC Outcomes - Positive Recommendations.
- [63] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Schedule Of Pharmaceutical Benefits. Australian Government, Department of Health; sierpień 2014.
- [64] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Positive Recommendation for Buprenorphine sublingual tablets 400 micrograms, 2 mg and 8 mg Subutex®. PBAC, marzec 2001.
- [65] CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CEDAC Final Recommendation and Reasons for Recommendation: Buprenorphine/Naloxone (Suboxone™ – Schering-Plough Canada Inc.). 24 września 2008.
- [66] CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, <http://www.cadth.ca/> (maj 2015 rok).
- [67] AWMSG, All Wales Medicines Strategy Group. Final Appraisal Report: Buprenorphine/Naloxone (Suboxone®) as substitution treatment for opioid dependence. Advice No:1108. AWMSG, czerwiec 2008.
- [68] SMC, Scottish Medicines Consortium. SMC Advice: buprenorphine/naloxone 2 mg/0.5mg/8/2mg sublingual tablet (Suboxone®) No.(355/07). 9 luty 2007.
- [69] SMC, Scottish Medicines Consortium, <http://www.scottishmedicines.org.uk/Home> (maj 2015 rok).
- [70] HAS, Haute Autorité de Santé. Transparency Committee Opinion: Suboxone 2 mg/0.5mg, sublingual tablets, pack of 7 (CIP:377 613-2) and pack of 28 (CIP:377 614-9); Suboxone 8 mg/2mg, sublingual tablets, pack of 7 (CIP:377 615-5) and pack of 28 (CIP:377 616-1). 16 kwietnia 2008.
- [71] HAS, Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence. BUPRENORPHINE MYLAN 1 mg, comprimé sublingual BUPRENORPHINE MYLAN 4 mg, comprimé sublingual BUPRENORPHINE MYLAN 6 mg, comprimé sublingual; 19 grudnia 2012.
- [72] HAS, Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence. Subutex 0,4 mg comprimé sublingual B/7 (CIP:339 444-2); Subutex 2 mg comprimé sublingual B/7 (CIP:339 514-4). 16 listopada 2011.
- [73] HAS, Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence. Buprenorphine arrow 1 mg comprimé sublingual, buprenorphine arrow 4 mg comprimé sublingual, buprenorphine arrow 6 mg comprimé sublingual. 3 listopada 2010.

- [74] HAS, Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence. Subutex 0,4 mg comprimé sublingual B/7 (CIP:339 444-2); Subutex 2 mg comprimé sublingual B/7 (CIP:339 514-0); Subutex 8 mg comprimé sublingual B/7 (CIP:339 439-9). 25 kwietnia 2007.
- [75] HAS, Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence. Chlorhydrate de methadone ap-hp 5 mg / 3,75 ml, sirop en récipient unidose, chlorhydrate de methadone ap-hp 10 mg / 7,5 ml, sirop en récipient unidose, chlorhydrate de methadone ap-hp 20 mg / 15 ml, sirop en récipient unidose, chlorhydrate de methadone ap-hp 40 mg / 15 ml, sirop en récipient unidose, chlorhydrate de methadone ap-hp 60 mg / 15 ml, sirop en récipient unidose. 29 luty 2012.
- [76] HAS, Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence. Chlorhydrate de methadone assistance publique - hopitaux de paris 40 mg/15 ml, sirop en récipient unidose, chlorhydrate de methadone assistance publique - hopitaux de paris 60 mg/15 ml, sirop en récipient unidose, chlorhydrate de methadone assistance publique - hopitaux de paris 10 mg/7,5 ml, sirop en récipient unidose, chlorhydrate de methadone assistance publique - hopitaux de paris 20 mg/15 ml, sirop en récipient unidose, chlorhydrate de methadone assistance publique - hopitaux de paris 5 mg/3,75 ml, sirop en récipient unidose. 31 styczeń 2007.
- [77] HAS, Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence. Chlorhydrate de methadone assistance publique - hopitaux de paris 40 mg/15 ml, sirop en récipient unidose, chlorhydrate de methadone assistance publique - hopitaux de paris 60 mg/15 ml, sirop en récipient unidose. 5 wrzesień 2001.
- [78] NICE, National Institute for Health and Care Excellence, <http://www.nice.org.uk/> (maj 2015 rok).
- [79] HAS, Haute Autorité de Santé. Transparency Committee Opinion: Methadone AP-HP 1mg, 5mg, 10mg, 20mg, 40mg gelatin-coated capsule; 19 grudnia 2007.
- [80] SBU, Swedish Council on Health Technology Assessment, <http://www.sbu.se/en/> (maj 2015 rok).
- [81] IQWiG, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, <https://www.iqwig.de/index.2.en.html?random=fa3c1a> (maj 2015 rok).
- [82] Cotton NS. The familial incidence of alcoholism: a review. *J. Stud. Alcohol.* 1979; 40: 89–116.
- [83] Dawson DA, Harford TC, Grant BF. Family history as a predictor of alcohol dependence. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 1992; 16: 572–575.
- [84] Stępień M, Piwowarow K. Hepatitis A in Poland in 2012. *Przegl Epidemiol* 2014; 68: 257–263.
- [85] AOTMiT, Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <http://www.aotm.gov.pl/> (maj 2015 rok).
- [86] Parda N, Henszel Ł, Stępień M. Hepatitis C in Poland in 2012. *Przegl Epidemiol* 2014; 68: 265–269.
- [87] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 02.04.2012. w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- [88] <http://www.sejm.gov.pl/sejm7.nsf/InterpelacjaTresc.xsp?key=6C81BBDC> (maj 2015 rok).
- [89] Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 10 stycznia 2012 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii. *Dz.U.* 2012 nr 0 poz. 124.
- [90] Serwis Informacyjny Narkomania, nr 1 (61) 2013, http://www.kbpn.gov.pl/portal?id=15&res_id=2826521 (maj 2015 rok).
- [91] Stan problemu narkotykowego w Europie. Europejskie Centrum Monitorowania Narkotyków i Narkomanii (EMCDDA). Sprawozdanie roczne 2012.
- [92] Drug treatment overview for Poland, <http://www.emcdda.europa.eu/data/treatment-overviews/Poland> (maj 2015 rok).
- [93] Raport Rzecznika Praw Osób Uzależnionych 2012/2013. Część Lecznicza. Warszawa 2013.
- [94] Krajowy Program Przeciwdziałania Narkomanii na lata 2011-2016. Załącznik do Rozporządzenia Rady Ministrów z dnia 22 marca 2011. *Dziennik Ustaw Rzeczypospolitej Polskiej* Nr 78, Poz. 428.
- [95] Krajowe Biuro do Spraw Przeciwdziałania Narkomanii. Leczenie substytucyjne. Maj 2014. <http://www.kbpn.gov.pl/portal?id=106992> (maj 2015 rok).

- [96] Narodowy Program Ochrony Zdrowia na lata 2007-2015. Załącznik do Uchwały Nr 90/2007 Rady Ministrów z dnia 15 maja 2007r.
- [97] Medication-Assisted Treatment For Opioid Addiction in Opioid Treatment Programs. A Treatment Improvement Protocol 43; U.S. Department Of Health And Human Services; SAMHSA 2005.
- [98] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Schedule Of Pharmaceutical Benefits. Australian Government. Department of Health and Ageing, wrzesień 2013.
- [99] HIV i HCV wśród osób przyjmujących substancje psychoaktywne drogą iniekcji na terenie Warszawy i okolic. Stołeczny Komitet do spraw AIDS, Warszawa 2014.
- [100] The National Health and Medical Research Council, <https://www.nhmrc.gov.au/> (maj 2015 rok).
- [101] The Agency for Healthcare Research and Quality, <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=39351&search=opioid+dependency> (maj 2015 rok).
- [102] Krajowe Biuro ds. Przeciwdziałania Narkomanii, <http://www.kbpn.gov.pl/> (maj 2015 rok).
- [103] AWMSG, All Wales Medicines Strategy Group, <http://www.awmsg.org/> (maj 2015 rok).
- [104] AOTMiT, Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytuczne oceny technologii medycznych (HTA) opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytuczne_hta/2010/Zarządzenie_Nr_1.pdf (maj 2015 rok).
- [105] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2015 r.; Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia (maj 2015 rok).
- [106] NICE, National Institute for Health and Clinical Excellence. Health Technology Appraisal. Methadone and buprenorphine as opiate substitutes. National Institute for Clinical Excellence, styczeń 2007.
- [107] Charakterystyka produktu leczniczego Bunondol® <http://leki-informacje.pl/lek/ulotka/154,bunondol.html> (maj 2015 rok).
- [108] Charakterystyka produktu leczniczego Transtec®.
- [109] HAS, Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence. Subutex. Listopad 2001.
- [110] Practice Guideline For The Treatment of Patients With Substance Use Disorders Second Edition, American Psychiatric Association Steering Committee On Practice Guidelines, 2005
- [111] Soyka M, Kranzler Hr, Van Den Brink W. i wsp. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Substance Use and Related Disorders. Part 2: Opioid dependence. The World Journal of Biological Psychiatry 2011; 12: 160–187
- [112] Richtlinien der Bundesärztekammer zur substituionsgestützten Behandlung Opiatabhängiger vom 22.03.2002. Bundesärztekammer, 2004
- [113] Aanbevelingen voor het gebruik van buprenorphine– hoog gedoseerd – in de behandeling van opiaatafhankelijkheid, 2005
- [114] BAP updated guidelines: evidence-based guidelines for the pharmacological management of substance abuse, harmful use, addiction and comorbidity: recommendations from BAP, 2012.
- [115] Ustawa o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych z dnia 12 maja 2011 r. (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
- [116] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2015 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2014.64) <http://www.mz.gov.pl> (maj 2015 rok).
- [117] The WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (maj 2015 rok).
- [118] Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 11 września 2014 r.w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2015 r. (Dz.U. 2014 poz. 1220).
- [119] Charakterystyka Produktu Leczniczego Bunondol® (buprenorfina), <http://leki-informacje.pl/lek/ulotka/154,bunondol.html> (maj 2015 rok).
- [120] Charakterystyka Produktu Leczniczego Transtec® (buprenorfina).

Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) stosowany w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie. Analiza problemu decyzyjnego.



- [121] Zarządzenie Nr 79/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 13 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień, <http://www.nfz.gov.pl> (maj 2015 rok).
- [122] Katalog zakresów świadczeń. Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 79/2013/DSOZ Prezesa NFZ, z dnia 13 grudnia 2013 r., <http://www.nfz.gov.pl> (maj 2015 rok).
- [123] Informator o umowach portalu internetowego Narodowego Funduszu Zdrowia, <http://www.nfz.gov.pl> (maj 2015 rok).
- [124] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 29 kwietnia 2011 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień; (Dz.U.11.101.583).
- [125] Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 10 stycznia 2012 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii. Dz.U. 2012 nr 0 poz. 124.
- [126] INSIGHT Poland - International Survey Informing Greater Insights in Opioid Dependence Treatment. Prepared for Reckitt Benckiser by P\SL Research. August - October 2012.
- [127] Table HSR-3. Estimated number of clients in methadone treatment and of all clients receiving any opioid substitution treatment (OST). Part (ii). Estimates and share of clients in methadone (MMT) and buprenorphine-based opioid substitution treatment in EU-27, Croatia, Turkey and Norway in 2010 or latest available year. In: Health and social responses: data tables. Statistical bulletin 2012 EMCDDA. <http://www.emcdda.europa.eu/stats12#display:/stats12/hsrtab3b> (maj 2015 rok).
- [128] Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 11 września 2013 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2014 r. (Dz.U. 2013 poz. 1074).

Suboxone® (produkt łączony: buprenorfina/nalokson) stosowany w leczeniu substytucyjnym (w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego) uzależnienia od narkotyków opioidowych u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie. Analiza problemu decyzyjnego.



9. SPIS TABEL

| | |
|---|----|
| Tabela 1. Wyniki badania opinii publicznej dotyczące postaw społeczeństwa wobec polityki narkotykowej, przeprowadzonego w Polsce w roku 2012 [32]. | 19 |
| Tabela 2. Wyniki badania opinii publicznej dotyczące postaw społeczeństwa wobec polityki narkotykowej w zależności od danych socjodemograficznych, przeprowadzonego w Polsce w roku 2012 [32]. | 21 |
| Tabela 3. Odsetek uczniów deklarujących kontakt z narkotykami/środkami odurzającymi w badaniach CBOS dotyczących problematyki używania narkotyków i środków odurzających wśród młodzieży Polsce [36]. | 22 |
| Tabela 4. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) dotyczących leczenia uzależnienia od narkotyków (w tym opioidowych) (maj 2015 rok). | 35 |
| Tabela 5. Oceniana interwencja wnioskowana oraz interwencje alternatywne wybrane na komparatory w świetle Stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT dotyczących wskazania w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od narkotyków opioidowych, u dorosłych pacjentów i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie (maj 2015 rok). | 45 |
| Tabela 6. Oceniana interwencja wnioskowana oraz interwencje alternatywne wybrane na komparatory w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących wskazania w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od narkotyków opioidowych, u dorosłych pacjentów i młodzieży powyżej 15. roku życia, którzy wyrazili zgodę na leczenie ze względu na uzależnienie (maj 2015 rok). | 46 |
| Tabela 7. Świadczenie program leczenia substytucyjnego (kod zakresu kontraktowanego: 04.1740.008.02) w ramach którego może być aktualnie finansowany ze środków publicznych produkt leczniczy Suboxone® [122]. | 48 |
| Tabela 8. Aspekty związane z kwalifikacją wnioskowanej technologii do osobnej grupy limitowej. | 52 |
| Tabela 9. Refundacja preparatu Suboxone® w ramach odrębnej grupy limitowej – kalkulacja cen i limitów finansowania produktu leczniczego Suboxone®. | 54 |
| Tabela 10. Kwalifikacja produktu leczniczego Suboxone® do poziomu odpłatności. | 55 |
| Tabela 11. Koszt stosowania dla NFZ i pacjenta produktu leczniczego Suboxone®. | 56 |
| Tabela 12. Strategia finansowania potencjalnych komparatorów dla produktu leczniczego Suboxone® ze środków publicznych [116]. | 56 |

Informacja o Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa

www.centrumhta.com

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa jest profesjonalnym ośrodkiem analitycznym, zajmującym się oceną efektywności klinicznej oraz ocenami ekonomicznymi procedur medycznych. Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa skupia się na ocenie wartości klinicznej i ekonomicznej leków, z wykorzystaniem nowoczesnych narzędzi analitycznych: **Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (EBM)** oraz **Oceny Technologii Medycznych (HTA)**.

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa współpracuje z grupą kilkunastu konsultantów zajmujących się Oceną Technologii Medycznych (HTA); głównym konsultantem jest dr n. med. Paweł Kawalec, który usługami doradczymi w powyższym zakresie zajmuje się od ponad 9 lat, współpracując w międzyczasie z kilkunastoma firmami farmaceutycznymi i realizując dla nich ponad 350 projektów.

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa zapewnia szybką realizację zleceń, wysoką jakość usług oraz konkurencyjne ceny. Gwarantujemy wykonanie zleceń zgodnie z wymogami wiarygodności: w przypadku analiz efektywności klinicznej, analiz farmakoekonomicznych oraz analiz wpływu na system ochrony zdrowia zgodnie z aktualnymi **Wytocznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT; www.aotm.gov.pl)**.

Produkty oferowane przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa:

- **Charakterystyka segmentu rynku farmaceutycznego w Polsce,**
- **Pełny raport HTA** obejmujący:
 - analizę problemu decyzyjnego,
 - analizę efektywności klinicznej określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę użyteczności kosztów (opłacalności) określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce (analiza wpływu na system ochrony zdrowia).
- **Przegląd systematyczny** dotyczący efektywności klinicznej wybranych substancji aktywnych w porównaniu z innymi alternatywnie stosowanymi lekami,
- **Analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji** określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce, niezależnie od raportu HTA.