



**Agencja Oceny Technologii Medycznych
i Taryfikacji**

Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Brintellix (wortiooksetyna)
we wskazaniu: leczenie dużych epizodów
depresyjnych u dorosłych, u których w leczeniu
bieżącego epizodu (po okresie 6 tyg. leczenia) nie
uzyskano poprawy mimo zastosowania zarówno leku
z grupy SSRI, jak i leku z grupy SNRI**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTMiT-OT-4350-15/2015

Data ukończenia: 11.06.2015 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Lundbeck Poland Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Lundbeck Poland Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014 r., poz. 782) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Lundbeck Poland Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014 r., poz. 782) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz skrótów

95% CI	95% przedział ufności, przedział wiarygodności (ang. <i>credible interval, confidence interval</i>)
AGO	agomelatyna
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
AOTMiT/Agencja	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APTS	populacja obejmująca wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (ang. <i>all-patients treated set</i>)
bd	brak danych
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i>)
BPRS	Krótką Skala Oceny Psychiatrycznej (ang. <i>Brief Psychiatric Rating Scale</i>)
CGI-I	skala CGI, komponenta mierząca odpowiedź na terapię (ang. <i>Clinical Global Impression – Improvement</i>)
CGI-S	skala CGI, komponenta mierząca ciężkość choroby (ang. <i>Clinical Global Impression-Severity</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DSM-IV-TR	Kryteria diagnostyczne DSM-IV-TR
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Amerykańska Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAMA	Skali Oceny Lęku Hamiltona (ang. <i>The Hamilton Anxiety Rating Scale</i>)
HAMD-17	17-stopniowa skala oceny depresji Hamiltona (ang. <i>The Hamilton Rating Scale for Depression</i>)
ITT	zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i>)
MADRS	skala depresji Montgomery-Asberg (ang. <i>Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale</i>)
MD	różnica średnich (ang. <i>mean difference</i>)
MDD	duże zaburzenie depresyjne, duża depresja (ang. <i>Major Depression Disorder</i>)
MDE	duży epizod depresyjny (ang. <i>Major Depressive Episode</i>)
M.I.N.I.	ang. <i>Mini International Neuropsychiatric Interview</i>
MZ	Ministerstwo Zdrowia
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
p.p.	punkty procentowe
RCT	randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
SD	odchylenie standardowe (and. <i>standard deviation</i>)
SDS	skala ogólnej sprawności życiowej (ang. <i>The Sheehan Disability Scale</i>)
SE	błąd standardowy (and. <i>standard error</i>)
SNRI	inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. <i>Serotonin norepinephrine reuptake inhibitors</i>)
SSRI	selektywny inhibitor zwrotnego wychwytu serotoniny (ang. <i>Selective Serotonin Reuptake Inhibitor</i>)
TCA, TLPD	Trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (ang. <i>Tricyclic Antidepressants</i>)
TSH	tyreotropina, hormon tyreotropowy (ang. <i>Thyroid-stimulating hormone</i>)
WMD	średnia ważona różnic (ang. <i>weighted mean difference</i>)
WOR	wortioksetyna

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	6
2. Problem decyzyjny	11
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	11
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	12
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	12
2.4. Problem zdrowotny.....	15
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	20
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	20
2.5.2. Status rejestracyjny	20
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	21
3. Ocena analizy klinicznej	22
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	22
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	22
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	34
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	34
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	34
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	34
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	34
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	35
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	38
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	40
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	40
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	42
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	42
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	43
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	45
4. Ocena analizy ekonomicznej	46
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	46
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	46
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	52
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	53
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	53
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	53
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	54
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	54
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	55
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	55
5. Ocena analizy wpływu na budżet	57
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	57

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	58
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	59
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	59
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	60
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	60
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	61
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	61
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	61
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	62
9.1. Rekomendacje kliniczne	62
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	62
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	62
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	63
11. Opinie ekspertów.....	65
12. Kluczowe informacje i wnioski	66
13. Źródła.....	69
14. Załączniki	73

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego
kopię wniosku wraz z analizami

PLR.4600.500.(2).2015/MKR

02.04.2015

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek: Brintellix (wortioksetyna), tabletki powlekane, 10mg, 28 tabl., EAN 5702157142187

Wnioskowane wskazanie: leczenie dużych epizodów depresyjnych u dorosłych, u których w leczeniu bieżącego epizodu (po okresie 6 tyg. leczenia) nie uzyskano poprawy mimo zastosowania zarówno leku z grupy SSRI, jak i leku z grupy SNRI.

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
 lek stosowany w ramach programu lekowego
 lek stosowany w ramach chemioterapii:
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
 lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

30%

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)



Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 analiza ekonomiczna
 analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 analiza racjonalizacyjna
 inne: analiza problemu decyzyjnego

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Lundbeck Poland Sp. z o.o.

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

H. Lundbeck A/S

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

Brak.

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych (zarejestrowane leki w grupie ATC N06A, antydepresanty za <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/>):

Podmiot odpowiedzialny	Nazwa handlowa	Substancja czynna
+pharma arzneimittel GmbH	Oroes	escitalopramum
	Oropram	citalopramum
	Sertranorm	sertralinum
123ratio Sp. z o.o.	Sertralinum 123ratio	sertralinum
1A Pharma GmbH	Paroxetine-1 A Pharma	paroxetinum
Actavis Group Ltd.	Setalof	sertralinum
Actavis Group PTC ehf.	Efevelon SR	venlafaxinum
	Escitalopram Actavis	escitalopramum
	Remirta Oro	mirtazapinum
Adamed Sp. z o.o.	Mozarin	escitalopramum
	Mozarin Swift	escitalopramum
	Tianesal	tianepinum natricum
Alvogen IPCo S.a.r.l.	Tialera	tianepinum natricum
Amdipharm Limited	Ludimil	maprotilinum
Apotex Europe B.V.	ApoEscitaxin ORO	escitalopramum
	ApoSerta	sertralinum
	Lafactin	venlafaxinum
Arrow Poland S.A.	Sertraline Arrow	sertralinum
Aurobindo Pharma Limited	Mirtazapine Aurobindo	mirtazapinum
	Paroxetine Aurobindo	paroxetinum
	Sertraline Aurobindo	sertralinum
AXXON Sp. z o.o.	Axyven	venlafaxinum
	Betesda	escitalopramum
Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco A.C.R.A.F. S.p.A.	Trittico CR	trazodoni hydrochloridum
	Trittico XR	trazodoni hydrochloridum
BGP Products Poland Sp. z o.o.	Fevarin	fluvoxamini maleas
	Savandra	escitalopramum
Biofarm Sp. z o.o.	Aciprex	escitalopramum
	Asertin 100	sertralinum
	Asertin 50	sertralinum
	Paxifar ER	venlafaxinum
	Silenil	hyperici herbae extractum siccum
Biogened S.A	Deprigen	escitalopramum
Blau Farma Group Sp. z o.o. - S.K.A.	Asentra	sertralinum
Bluefish Pharmaceuticals AB	Citalopram Bluefish	citalopramum
	Escitalopram Bluefish	escitalopramum
	Mirtazapine Bluefish	mirtazapinum
	Sertraline Bluefish	sertralinum
	Venlafaxine Bluefish XL	venlafaxinum
Delfarma Sp. z o.o.	Seroxat	paroxetinum
Egis Pharmaceuticals PLC	Esci il	escitalopramum
	Fluoksetyna EGIS	fluoksetinum
Eli Lilly Nederland B.V.	Ariclaim	duloxetineum
	Cymbalta	duloxetineum

Podmiot odpowiedzialny	Nazwa handlowa	Substancja czynna
	Duloxetine Lilly	duloxetine
	Xeristar	duloxetine
	Yentreve	duloxetine
Ewopharma International, s.r.o.	Remotiv	hyperici herbae extractum siccum
Fair-Med Healthcare GmbH	Venlafaxine Fair-Med	venlafaxinum
Farmalider S.A.	Benel	escitalopramum
	Restaline	sertralinum
Forfarm Sp. z o.o.	Seroxat	paroxetine
G.L. Pharma GmbH	Escipram	escitalopramum
	Pram	citalopramum
Gedeon Richter Plc.	Rexe in	paroxetine
Gedeon Richter Polska Sp. z o.o.	Lenuxin	escitalopramum
Generics [UK] Ltd.	Faxigen XL	venlafaxinum
	Miansegen	mianserini hydrochloridum
	Mirtagen	mirtazapinum
	ParoGen	paroxetine
	Pramogen	escitalopramum
	Sertagen	sertralinum
	Tymogen	tianeptinum natricum
GlaxoSmithKline Export Ltd	Seroxat	paroxetine
	Wellbutrin XR	bupropioni hydrochloridum
Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.	Cital	citalopramum
	Moklar	moclobemidum
	Servenon	escitalopramum
	Xetanor	paroxetine
H. Lundbeck A/S	Cipramil	citalopramum
	Lexapro MELTZ	escitalopramum
	Serdolect	sertindolum
ICHEM Sp. z o.o.	Seroxat	paroxetine
ICN Polfa Rzeszów S.A.	Amitriptylinum VP	amitriptylini hydrochloridum
InPharm Sp. z o.o.	Asentra	sertralinum
	Seroxat	paroxetine
Italfarmaco S.p.A.	Dropax	paroxetine
	Seres ill	paroxetine
	Zaredrop	venlafaxinum
	Tinctura Hyperici Herbpol w Krakowie SA	hyperici herbae tinctura
Krka, d.d., Novo mesto	Alventa	venlafaxinum
	Asentra	sertralinum
	Elicea	escitalopramum
	Elicea Q-Tab	escitalopramum
	Mirzaten	mirtazapinum
	Mirzaten Q-Tab	mirtazapinum
	Olwexya	venlafaxinum
	Sertralina Krka	sertralinum
Les Laboratoires Servier	Coaxil	tianeptinum natricum
Lupin (Europe) Ltd.	Neluptin	tianeptinum natricum

Podmiot odpowiedzialny	Nazwa handlowa	Substancja czynna
Meda Pharma GmbH & Co. KG	Aurorix	moclobemidum
Medana Pharma S.A.	Esprolan	escitalopramum
Mylan S.A.S.	Venlafaxine Mylan	venlafaxinum
N.V. Organon	Lerivon	mianserini hydrochloridum
	Remeron	mirtazapinum
Natur Produkt Zdrovit Sp. z o.o.	Escitalopram Zdrovit	escitalopramum
Orion Corporation	Citronil	citalopramum
	Miravil	sertralinum
	Mirtor	mirtazapinum
	Oriven	venlafaxinum
	Paroxinor	paroxetinum
	Pralex	escitalopramum
	Seronil	fluoxetinum
Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.	Deprexolet	mianserini hydrochloridum
	Faxolet ER	venlafaxinum
Pfizer Europe MA EEIG	Edronax	reboxetinum
	Efectin ER	venlafaxinum
	Escitalopram Pfizer	escitalopramum
	Zoloft	sertralinum
PharmaSwiss Ceska Republika s.r.o.	Amitriptylinum VP	amitriptylini hydrochloridum
	Anep inex	tianep inum natricum
	Citaxin	citalopramum
	Deprexetin	fluoxetinum
	Escitactil	escitalopramum
	Escitalopram PharmaSwiss	escitalopramum
	Miansec	mianserinum
	Miansec 30	mianserini hydrochloridum
	Mobemid	moclobemidum
Venlectine	venlafaxinum	
Phytopharm Klęka S.A.	Intractum Hyperici	hyperici herbae intractum
	Succus Hyperici Phytopharm	hyperici succus
Pierre Fabre Medicament	Ixel 25	milnaciprani hydrochloridum
	Ixel 50	milnaciprani hydrochloridum
PRO.MED.CS. Praha a.s.	Fluxemed	fluoxetinum
PROTERAPIA Sp. z o.o.	Stimuloton	sertralinum
	Velaxin ER	venlafaxinum
Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Sp. z o.o.	Nexpram	escitalopramum
Przedsiębiorstwo Farmaceutyczno-Chemiczne "Synteza" Sp. z o.o.	Andepin	fluoxetinum
Ranbaxy (Poland) Sp. z o.o.	Citabax 10	citalopramum
	Citabax 20	citalopramum
	Citabax 40	citalopramum
	Venlabax MR	venlafaxinum
Sandoz GmbH	Aurex 20	citalopramum
	Aurex 40	citalopramum
	Cilonast	citalopramum
	Deprim	hyperici herbae extractum siccum

Podmiot odpowiedzialny	Nazwa handlowa	Substancja czynna
	Deprim forte	hyperici herbae extractum siccum
	Efexiva	venlafaxinum
	Paxtin 20	paroxetinum
	Paxtin 40	paroxetinum
	Pramatis	escitalopramum
Sandoz GmbH	Tianeptine Sandoz	tianep inum natricum
Sanofi-Aventis Sp. z o.o.	Bioxetin	fluoxetinum
Sopharma Warszawa Sp. z o.o.	Depretaxer	venlafaxinum
STADA Arzneimittel AG	Esciplex	escitalopramum
	Escitasan	escitalopramum
	Mirtastad	mirtazapinum
	Tifaxin PR	venlafaxinum
SymPhar Sp. z o.o.	Symescital	escitalopramum
	Symfaxin ER	venlafaxinum
	Sympramol	opipramoli dihydrochloridum
Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.	Anafranil	clomipramini hydrochloridum
	Anafranil SR 75	clomipramini hydrochloridum
	Doxepin Teva	doxepinum
	Esciteva	escitalopramum
	Velafax	venlafaxinum
	Velafax XL	venlafaxinum
Tramco Sp. z o.o.	Seroxat	paroxetinum
Vipharm S.A.	Arketis	paroxetinum
Vitabalans Oy	Citalopram Vitabalans	citalopramum
	Fluoxetine Vitabalans	fluoxetinum
VITAMA S.A.	Fluoxetine Vitama	fluoxetinum
Wockhardt UK Ltd.	Tonpular PR	venlafaxinum
	Tonpular PR	venlafaxinum
Woerwag Pharma GmbH & Co. KG	Venlagamma	venlafaxinum
Wrocławskie Zakłady Zielarskie "Herbapol" S.A.	Apatinac	hyperici herbae extractum siccum
Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.	Atinepte	tianep inum
	Depralin	escitalopramum
	Depralin ODT	escitalopramum
	Fluoxetin Polpharma	fluoxetinum
	Pramolan	opipramolum
	Prefaxine	venlafaxinum
	Zotral	sertralinum

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Brintellix (wertioksetyna), EAN 5702157142187, stosowanego we wskazaniu leczenie dużych epizodów depresyjnych u dorosłych, u których w leczeniu bieżącego epizodu (po okresie 6 tyg. leczenia) nie uzyskano poprawy mimo zastosowania zarówno leku z grupy SSRI, jak i leku z grupy SNRI, został przekazany do AOTMiT dnia 7.04.2015 r. pismem znak PLR.4600.500.(2).2015/MKR, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, stanowiska Rady Przejrzystości, rekomendacji Prezesa Agencji. Podstawą prawną był art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015, poz. 345).

Jako uzasadnienie wniosku przekazano m.in. komplet analiz farmakoekonomicznych:

- Zal. 1. ██████████, Wertioksetyna (Brintellix®) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych. Analiza problemu decyzyjnego. Health Quest, Warszawa 2015,
- Zal. 2. ██████████., Wertioksetyna (Brintellix®) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych. Analiza skuteczności klinicznej. Health Quest, Warszawa 2015,
- Zal. 3. ██████████., Wertioksetyna (Brintellix®) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych. Analiza ekonomiczna. Health Quest, Warszawa 2015,
- Zal. 4. ██████████., Wertioksetyna (Brintellix®) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych. Analiza wpływu na budżet. Health Quest, Warszawa 2015,
- Zal. 5. ██████████, Wertioksetyna (Brintellix®) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych. Analiza racjonalizacyjna. Health Quest, Warszawa 2015.

Pismem z dnia 30.04.2015 r., znak AOTMiT-OT-4350-15/KD_TG_AGi/2015, Agencja przekazała Ministerstwu Zdrowia informację o niezgodności przedłożonych wraz z wnioskiem analiz względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. 2012 nr 69 poz. 388). Pismem z dnia 4.05.2015 r., znak PLR.4600.500.(3).2015/MKR, Ministerstwo Zdrowia zwróciło się do podmiotu odpowiedzialnego, firmy Lundbeck Poland Sp. z o.o., z prośbą o uzupełnienie stwierdzonych niezgodności. Pismem z dnia 21.05.2015 r., znak PLR.4600.500.(4).2015/MKR, Ministerstwo Zdrowia przekazało odpowiedź wnioskodawcy, w którym odniósł się on do uwag Agencji. Wnioskodawca nie uzupełnił wszystkich niezgodności wskazanych przez Agencję. Zestawienie niezgodności zamieszczono poniżej.

Tabela 1. Zestawienie zgodności analiz wnioskodawcy z wymaganiami minimalnymi

Niespełnione wymaganie z rozporządzenia o wymaganiach minimalnych	Czy uzupełniono (TAK/NIE)?
Aktualność analiz	
§ 2 Rozporządzenia	TAK, przyjęto wyjaśnienia wnioskodawcy
W ramach analiza klinicznej	
§ 4. ust. 1 pkt 4 lit a Rozporządzenia	TAK
§ 4. ust. 1 pkt 4 lit b Rozporządzenia	TAK
§ 4. ust. 1 pkt 4 lit c Rozporządzenia	TAK
§ 4. ust. 1 pkt 4 lit d Rozporządzenia	TAK
§ 4. ust. 1 pkt 5 Rozporządzenia	TAK
§ 4. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia	NIE (patrz komentarz pod tabelą)
§ 4. ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia	TAK
§ 4. ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia	TAK
§ 4. ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia	TAK
W ramach analizy ekonomicznej	
§ 5. ust. 6 pkt 1 i 2 Rozporządzenia	NIE (patrz ocena AE)
§ 5. ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia	NIE (patrz ocena AE)
§ 5. ust. 9 pkt 3 Rozporządzenia	NIE (patrz ocena AE)
§ 5. ust. 1-12 Rozporządzenia	NIE (patrz ocena AE)
W ramach analizy wpływu na budżet	
-	-

Komentarz Agencji do wskazania zawartego we wniosku refundacyjnym:

Wnioskowane wskazanie brzmi: leczenie dużych epizodów depresyjnych u dorosłych, u których w leczeniu bieżącego epizodu (po okresie 6 tyg. leczenia) nie uzyskano poprawy mimo zastosowania zarówno leku z grupy SSRI, jak i leku z grupy SNRI.

Wątpliwości budzi wskazanie okresu 6 tygodni leczenia, zapis jest niejednoznaczny, gdyż może sugerować dwa sposoby interpretacji tj. 6 tygodni na dwa leki łącznie lub po 6 tygodni na każdy lek osobno. W świetle obowiązujących wytycznych adekwatna terapia lekiem przeciwdepresyjnym powinna trwać około 6-8 tygodni. W przypadku braku wystąpienia remisji dokonuje się modyfikacji leczenia.

Według wnioskodawcy „zawężenie wnioskowanego wskazania refundacyjnego wynika jedynie z potrzeby ograniczenia ryzyka finansowego płatnika w przypadku objęcia wnioskiem zbyt szerokiej populacji, nieograniczonej precyzyjnymi kryteriami klinicznymi” - takie sformułowanie wskazania refundacyjnego może nie odzwierciedlać rzeczywistej praktyki klinicznej oraz wytycznych klinicznych.

Wnioskowane przez podmiot wskazanie leczenia dużych epizodów depresyjnych u dorosłych, u których w leczeniu bieżącego epizodu (po okresie 6 tyg. leczenia) nie uzyskano poprawy mimo zastosowania zarówno leku z grupy SSRI, jak i leku z grupy SNRI to w opinii Agencji III linia leczenia, jednak jak zostało to wskazane przez Wnioskodawcę:

„[...] przedmiotowy produkt leczniczy zarejestrowany jest w leczeniu dużych epizodów depresyjnych. Zawężenie wnioskowanego wskazania refundacyjnego wynika przede wszystkim z potrzeby ograniczenia ryzyka finansowego płatnika w przypadku objęcia wnioskiem zbyt szerokiej populacji, nieograniczonej precyzyjnymi kryteriami klinicznymi. Wydaje się zatem, że badania w populacji po niepowodzeniu jednym z leków powinny w sposób wystarczający odzwierciedlać populację zgodną z wnioskowanym wskazaniem. Takie założenie przyjęto w pozostałych raportach HTA, dołączonych do wniosku refundacyjnego”¹.

Tak więc wnioskodawca przedstawił analizę kliniczną i analizę ekonomiczną dla populacji niezgodnej z wnioskowaną – analizy wnioskodawcy dotyczą II linii leczenia. Natomiast analizę wpływu na budżet przedstawił dla populacji zgodnej z wnioskowaną.

W niniejszym dokumencie przedstawiono weryfikację analiz wnioskodawcy przedłożonych wraz z wnioskiem refundacyjnym, tj. analizy klinicznej i ekonomicznej dla II linii leczenia epizodu MDD oraz analizy wpływu na budżet dla III linii leczenia depresji.

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Leczenie produktem leczniczym zawierającym wortiooksetynę nie stanowiło jeszcze przedmiotu prac Agencji.

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Dotychczas w Agencji oceniano 7 substancji czynnych stosowanych w leczeniu depresji: agomelatynę, tianeptynę, duloksetynę, escytalopram, citalopram, chlorowodorek trazodonu i chlorowodorek bupropionu. Szczegóły zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 2. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Agomelatyna			
agomelatyna (Valdoxan) we wskazaniu leczenie dużych epizodów depresyjnych u dorosłych z widocznymi w obrazie klinicznym objawami	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 110/2014 z dnia 31 marca 2014 r. Rekomendacja nr 104/2014 z dnia 31 marca 2014 r. Prezesa AOTM.	<u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Valdoxan (agomelatinum), tabl. powł., 25 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909990686568 we wskazaniu: leczenie dużych epizodów depresyjnych u dorosłych z widocznymi w obrazie klinicznym objawami zaburzeń snu lub lęku lub anhedonii we wspólnej grupie limitowej z wenlafaksyną (inne leki przeciwdepresyjne) z odpłatnością 30%. Proponowany instrument ryzyka Rada uznaje za akceptowalny.	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Valdoxan, agomelatinum, tabl. powł., 25 mg, 28 tabl., we wskazaniu: leczenie dużych epizodów depresyjnych u dorosłych z widocznymi w obrazie klinicznym

¹ APD wnioskodawcy, s. 81.

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
zaburzeń snu lub lęku lub anhedonii		<p><u>Uzasadnienie:</u> Dostępne wyniki badań umiarkowanej i wysokiej jakości wskazują, że agomelatyna jest środkiem o porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwie w leczeniu epizodu depresji w stosunku do aktualnie stosowanych leków pierwszego rzutu z grupy SSRI oraz SNRI. Profil działań niepożądanych wskazuje na wysokie bezpieczeństwo leku jednakże należy zauważyć niedawne doniesienia o hepatotoksycznym wpływie leku, co znalazło odzwierciedlenie w aktualizacji druków informacyjnych. Analiza ekonomiczna wykazała, że przy uwzględnieniu proponowanego przez wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka agomelatyna jest terapią dominującą nad komparatorami. Zdaniem ekspertów klinicznych agomelatyna jest lekiem przeciwdepresyjnym, który w pewnej populacji chorych z epizodem dużej depresji, z obecnością zaburzeń snu, lęku lub anhedonii może stanowić opcję terapeutyczną. W związku z faktem, iż w badaniach klinicznych wykazano porównywalną skuteczność agomelatyny ze standardowo stosowanymi środkami, to pomimo odmiennego mechanizmu działania, zasadne wydaje się umieszczenie jej we wspólnej grupie limitowej z wenlafaksyną.</p>	<p>objawami zaburzeń snu lub lęku lub anhedonii.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Valdoxan (agomelatinum), tabl. powł., 25 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909990686568 we wskazaniu: leczenie dużych epizodów depresyjnych u dorosłych z widocznymi w obrazie klinicznym objawami zaburzeń snu lub lęku lub anhedonii.</p>
agomelatyna (Valdoxan) we wskazaniu: „leczenie dużych epizodów depresyjnych”, jako świadczenia gwarantowanego	Stanowisko RP nr 5/2012 z dnia 27 lutego 2012 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Rada nie rekomenduje umieszczenia w wykazie leków refundowanych produktu leczniczego Valdoxan (agomelatyna) 25 mg (tabletki powlekane, 28 tabletek) we wskazaniu „Leczenie dużych epizodów depresyjnych u dorosłych” w oddzielnej grupie limitowej z odpłatnością 50%. Rada rekomenduje umieszczenie produktu leczniczego Valdoxan (agomelatyna) 25 mg (tabletki powlekane, 28 tabletek) we wskazaniu „Leczenie dużych epizodów depresyjnych u dorosłych” w obwieszczeniu MZ, jako drugi lub dalszy rzut leczenia po przynajmniej 4 miesiącach udokumentowanego nieskutecznego stosowania innych leków przeciwdepresyjnych, po włączeniu do grupy limitowej dla leków przeciwdepresyjnych innych, w której znajduje się wenlafaksyna (187).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Nie udowodniono wyższej skuteczności klinicznej produktu leczniczego Valdoxan nad innymi produktami stosowanymi w leczeniu depresji obecnie finansowanymi ze środków publicznych. Jednakże, ze względu na unikalny mechanizm działania oraz zadowalający profil bezpieczeństwa może on stanowić opcję terapeutyczną w leczeniu dużych epizodów depresji przebiegających z zaburzeniami snu bez zwiększenia obciążenia dla płatnika publicznego.</p>	Nie dotyczy.
Tianeptyna			
Tianeptyna (Coaxil) we wskazaniu: leczenie zespołów depresyjnych	<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 1/2012 z dnia 16 stycznia 2012 r.</p> <p>Uchwała Rady Konsultacyjnej 1/1/2012 z dnia 16 stycznia 2012 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uważa za niezasadne usunięcie świadczenia gwarantowanego Coaxil (Tianeptyna) we wskazaniu: leczenie zespołów depresyjnych z wykazu świadczeń gwarantowanych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Z uwagi na odmienny mechanizm działania w porównaniu z innymi refundowanymi lekami przeciwdepresyjnymi, udowodnioną skuteczność i względne bezpieczeństwo stosowania preparatu Coaxil, Rada rekomenduje pozostawienie leku w wykazie świadczeń gwarantowanych w leczeniu zespołów depresyjnych.</p>	Nie dotyczy.

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Duloksetyna			
duloksetyna (Cymbalta) w leczeniu epizodów dużej depresji oraz w leczeniu zaburzeń lękowych uogólnionych	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 62/19/2010 z dnia 7 września 2010 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uznaje za niezasadne zakwalifikowanie leku Cymbalta (duloxetine hydrochloride) w leczeniu epizodów dużej depresji oraz zaburzeń lękowych uogólnionych, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W porównaniu do poprzedniego wniosku, nie przedstawiono nowych, przekonujących danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania duloksetyny w leczeniu depresji, natomiast w leczeniu zaburzeń lękowych, duloksetyna nie jest skuteczniejsza od stosowanych obecnie leków. Wobec powyższych danych, Rada nie widzi zasadności finansowania duloksetyny ze środków publicznych.</p>	Nie dotyczy.
duloksetyna (Cymbalta) w leczeniu epizodów dużej depresji	Stanowisko nr 7/3/19/2009 z dnia 19 października 2009 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych duloksetyny (Cymbalta) w leczeniu epizodów dużej depresji, w ramach wykazu leków refundowanych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Efektywność kliniczna duloksetyny nie różni się w sposób istotny od innych leków przeciwdepresyjnych, jej stosowanie związane jest ze znaczącym ryzykiem poważnych działań niepożądanych, a postulowany dodatkowy efekt przeciwlękowy i przeciwbólowy leku nie znalazł potwierdzenia w przedstawionych analizach. Biorąc pod uwagę powyższe argumenty oraz nieuwzględnienie we wniosku wszystkich zarejestrowanych dla tego leku wskazań, Rada Konsultacyjna nie rekomenduje finansowania duloksetyny ze środków publicznych.</p>	Nie dotyczy.
Escitalopram			
escitalopram (Mozarin) w leczeniu depresji	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 30/11/2010 dnia 10 maja 2010 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uznaje za niezasadne zakwalifikowanie leku escitalopram (Mozarin), tabletki powlekane w leczeniu epizodów dużej depresji jako świadczenia gwarantowanego, finansowanego w ramach wykazu leków refundowanych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Nie przedstawiono wiarygodnych danych wskazujących na przewagę escitalopramu nad innymi powszechnie stosowanymi lekami z tej grupy, np. sertralina, w zakresie efektywności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania. Ponadto, nie przedstawiono danych dotyczących porównania escitalopramu do placebo, wobec czego Rada nie znalazła podstaw do zakwalifikowania produktu leczniczego escitalopram (Mozarin), kolejnego leku stosowanego w leczeniu depresji, jako świadczenia gwarantowanego.</p>	Nie dotyczy.
Citalopram			
citalopram (Citaxin) w leczeniu epizodów dużej depresji oraz zaburzeń lękowych uogólnionych	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 61/19/2010 z dnia 7 września 2010 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych leku Citaxin (citalopram) w leczeniu epizodów dużej depresji oraz zaburzeń lękowych uogólnionych, w ramach wykazu leków refundowanych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Zdaniem Rady, citalopram jest kolejnym lekiem antydepresyjnym, który nie wyróżnia się pozytywnie na tle innych leków z tej grupy, wobec czego nie wnosi nowej jakości do leczenia i nie ma podstaw do finansowania go ze środków publicznych.</p>	Nie dotyczy.

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Chlorowodorek trazodonu			
chlorowodorek trazodonu o przedłużonym uwalnianiu (Trittico CR) w leczeniu depresji	Stanowisko nr 3/2/18/2009 z dnia 21 września 2009 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych chlorowodoru trazodonu o przedłużonym uwalnianiu (Trittico CR) w leczeniu depresji, w ramach wykazu leków refundowanych w chorobach przewlekłych – choroby psychiczne i upośledzenia umysłowe, z 30% odpłatnością i ceną ustaloną na poziomie najtańszego leku w grupie inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Trazodon o przedłużonym uwalnianiu (CR) wykazuje porównywalną skuteczność ze zwykłym trazodonem w leczeniu depresji i akceptowalny profil bezpieczeństwa. Wykazano wyższą skutecznością trazodonu i trazodonu CR wobec placebo oraz brak istotnych różnic pod względem skuteczności z innymi analizowanymi lekami przeciwdepresyjnymi, w tym inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI). Zgodnie ze stanowiskiem ekspertów, trazodon CR stanowiłby cenne uzupełnienie grupy leków przeciwdepresyjnych. Lek ten powinien więc być dostępny na takich samych zasadach, jak inne leki grupy SSRI.</p>	Nie dotyczy.
Chlorowodorek bupropionu			
Chlorowodorek bupropionu (Wellbutrin XR) w leczeniu depresji typu MDD (major depression disorder)	Stanowisko nr 8/02/2009 z dnia 19 stycznia 2009 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych chlorowodoru bupropionu (Wellbutrin XR) w leczeniu depresji typu MDD (major depressive disorder).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Nie ma dowodów wskazujących na przewagę chlorowodoru bupropionu nad innymi lekami stosowanymi w leczeniu depresji typu MDD, a dostępne wyniki badań wskazują, że efektywność kliniczna chlorowodoru bupropionu jest niższa w porównaniu z wenlafaksyną. Bupropion powoduje również poważne objawy niepożądane. Wobec tego nie jest zasadne finansowanie tego leku ze środków publicznych.</p>	Nie dotyczy.

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Zaburzenia depresyjne charakteryzują się głębokim i uporczywym obniżeniem nastroju, który powoduje upośledzenie funkcjonowania. Niekiedy towarzyszy temu zmniejszenie zakresu zainteresowań oraz odczuwania przyjemności w związku z wykonywaniem czynności, które wcześniej ją sprawiały.

Do kategorii dużej depresji należą przypadki, w których występują okresy (epizody) nie krótsze niż dwutygodniowe oraz z co najmniej 5 objawami psychicznymi lub somatycznymi.

Epidemiologia

Rozpowszechnienie epizodu depresji waha się od 4 do 7 % w populacji ogólnej. Na dolegliwości depresyjne skarży się 30% pacjentów, jednak dużą depresję stwierdza się co najwyżej u 10% tej grupy.

Etiologia i patogeneza

Dokładna przyczyna zaburzeń nie jest znana. Pewne znaczenie zdaje się mieć dziedziczenie, ponieważ depresja występuje częściej wśród krewnych pierwszego stopnia chorego na depresję, wysoki jest też współczynnik zgodności zachorowania wśród bliźniąt jednojajowych. Stres może wywoływać przekazywany dziedzicznie polimorfizm aktywnego przekaznika serotoniny w mózgu. Ofiary nadużyć w dzieciństwie oraz

innych dramatycznych wydarzeń obdarzone krótkimi allelami tego przekaźnika zapadają na depresję dwa razy częściej niż osoby z długimi allelami.

Inne koncepcje koncentrują się na zmianach zawartości neuroprzekaźników i neuroprzekaźnictwa, w tym w układach cholinergicznym, katecholaminergicznym (noradrenergicznym i dopaminergicznym) oraz serotonergicznym (5-hydroksytryptaminy, 5-HT). Pewną rolę odgrywają zmiany funkcji kontrolnej układu neuroendokrynnego, przy czym szczególne znaczenie przypisuje się tu trzem osiom: podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej, podwzgórzowo-przysadkowo-tarczycowej oraz osi hormonu wzrostu.

Niemale znaczenie mają czynniki psychosocjalne. Niekorzystne zdarzenia traumatyczne, zwłaszcza separacja i utrata, często poprzedzają epizody dużej depresji, jednakże na ogół same takie zdarzenia, bez pierwotnej podatności na chorobę, nie wywołują długotrwałych i ciężkich depresji.

Klasyfikacja zaburzeń depresyjnych

Wg klasyfikacji ICD-10:

- F32 Epizod depresyjny
 - F32.0 Epizod depresji łagodny
 - F32.1 Epizod depresji umiarkowany
 - F32.2 Epizod depresji ciężki, bez objawów psychiatrycznych
 - F32.3 Epizod ciężkiej depresji z objawami psychiatrycznymi
 - F32.8 Inne epizody depresyjne
 - F32.9 Epizod depresyjny, nieokreślony
- F33 Zaburzenia depresyjne nawracające
 - F33.0 Zaburzenia depresyjne nawracające, obecnie – epizod depresyjny łagodny
 - F33.1 Zaburzenia depresyjne nawracające, obecnie – epizod depresyjny umiarkowany
 - F33.2 Zaburzenia depresyjne nawracające, obecnie – epizod depresji ciężkiej bez objawów psychiatrycznych
 - F33.3 Zaburzenia depresyjne nawracające, obecnie – ciężka depresja z objawami psychiatrycznymi
 - F33.4 Zaburzenia depresyjne nawracające, obecnie – stan remisji
 - F33.8 Inne nawracające zaburzenia depresyjne
 - F33.9 Nawracające zaburzenia depresyjne, nieokreślone

Wg amerykańskiej klasyfikacji DSM-IV zaburzenia depresyjne dzielą się na:

- Epizod dużej depresji, pojedynczy
- Epizod dużej depresji, nawracający
- Dodatkowo w ocenie powinno się uwzględniać
 - Nasilenie (łagodne, umiarkowane, ciężkie z objawami psychiatrycznymi)
 - Obraz kliniczny (depresja melancholiczna, katatoniczna, atypowa)
 - Czynniki spustowe (depresja poporodowa, depresja sezonowa)
 - Przebieg (przewlekły, z remisją całkowitą lub bez całkowitej remisji pomiędzy kolejnymi epizodami)

Obraz kliniczny

Głównym objawem depresji jest utrzymujący się, wszechobecny obniżony nastrój i/lub anhedonia. Na pełny obraz składa się wiele innych charakterystycznych objawów, które mogą być podzielone ze względu na

cechy behawioralne, emocjonalne, poznawcze i biologiczne. Depresja o ciężkim nasileniu często wiąże się z występowaniem objawów psychotycznych.

Objawy behawioralne:

- Obniżenie napędu psychoruchowego lub pobudzenie psychoruchowe
- Zmieniona mimika twarzy, np. smutny wyraz twarzy (opuszczone kąciki ust), wyostrome rysy twarzy, uboga mimika.
- Zaniedbywanie siebie i wycofanie społeczne

Objawy emocjonalne:

- Obniżony nastrój, różniący się jakościowo (nasilenie) i ilościowo od zwykłego przygnębienia (zgodnie z klasyfikacją DSM-IV wymagane jest utrzymywanie się obniżonego nastroju > 2 tygodnie).
- Płaczliwość
- Utrata zainteresowań takimi rodzajami aktywności, które zazwyczaj sprawiały przyjemność.
- Niemożność odczuwania przyjemności (anhedonia)
- Nastrój nie zmienia się w odpowiedzi na bodźce
- Drażliwość
- Objawy fizyczne i psychiczne lęku.

Funkcje poznawcze:

Tok myślenia:

- Spowolnienie toku myślenia
- Zmniejszenie szybkości i płynności mówienia (spowolnieni tempa wypowiedzi).
- Zmniejszenie głośności wypowiedzi.
- Subiektywne poczucie osłabienia koncentracji, zapamiętywania czy przypominania, mające odzwierciedlenie w obiektywnych testach psychometrycznych. Problemy z pamięcią mogą być wyraźnie nasilone, podobne do spotykanych w otępieniu (pseudootępienie depresyjne)

Treść myślenia:

- Zaburzenia treści myślenia są zgodne z zaburzeniami nastroju, przeważają oceny depresyjne: negatywna ocena własnej osoby (poczucie winy), pesymistyczna ocena świata (negatywizm) lub przyszłości (pesymizm).
- W łagodniejszej postaci występują: nastawienie pesymistyczne oraz skłonność do niepotrzebnego zamartwiania się.
- W depresji o umiarkowanym nasileniu występują również: poczucie bezwartościowości, beznadziei, skrajne poczucie winy. Pacjenci często nie są zdolni odciągnąć swojej uwagi od ciągle powracających myśli (ruminacje depresyjne).
- Pesymistyczna ocena przyszłości może prowadzić do występowania myśli i zamiarów samobójczych.

Objawy biologiczne

- Okołodobowe wahania nastroju (zazwyczaj gorsze samopoczucie rano).
- Problemy ze snem: najbardziej typowe jest wczesne wybudzanie się, ale występują również problemy z zaśnięciem oraz płytki, niespokojny sen.
- Zmniejszony apetyt.

- Utrata masy ciała (wg DSM-IV istotne jest 5% zmniejszenie masy ciała).
- Zmniejszenie libido.
- Zmęczenie i ogólne znużenie (anergia).
- Zaparcia.
- Zaburzenie miesiączkowania.

Obecne mogą być również „odwrócone” objawy biologiczne, takie jak: nadmierna senność, zwiększony apetyt, wzrost masy ciała. Depresja atypowa jest zespołem składającym się z odwróconych objawów biologicznych, zachowanej reaktywności emocji, uczucia ociężałości (anergia) oraz nadwrażliwości na reakcje interpersonalne.

Objawy psychiatryczne

- Urojenia: występują w depresji ciężkiej, są zaburzeniami toku myślenia zgodnymi z nastrojem. Urojenia najczęściej dotyczą poczucia winy, ruiny materialnej, obaw o zdrowie (urojenia hipochondryczne). Pacjent może odczuwać również, że jest prześladowany, jednak uważa, że wina leży po jego stronie.
- Omamy (halucynacje): omamy słuchowe występują zazwyczaj w postaci głosu drugiej osoby; mogą być również obecne omamy związane z innymi zmysłami.
- Zespół Cotarda: zazwyczaj występuje u osób starszych. Są to objawy depresji ciężkiej z urojeniami nihilistycznymi i towarzyszącą często hipochondryczną treścią, np. przeświadczenie, że narządy wewnętrzne, takie jak np. jelita, uległy zniszczeniu lub zanikły.

Leczenie i cele leczenia

Leczenie depresji składa się z trzech nachodzących na siebie faz:

- Faza ostrego leczenia, w trakcie której łagodzi się objawy.
- Faza kontynuacji leczenia, mająca na celu przeciwdziałanie nawrotowi w obrębie obecnego epizodu.
- Faza leczenia podtrzymującego, mająca na celu zapobieganie wystąpieniu nowego epizodu.

Sposoby leczenia:

- Farmakologiczne. Do nowych leków przeciwdepresyjnych zalicza się: selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (citalopram i jego izomer escitalopram, fluoksetyna, fluwoksamina, paroksetyna i sertralina), inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (wenlafaksyna i duloksetyna), odwracalne inhibitory monoaminoooksydazy typu A (moksobemid), inne leki (mirtazapina – antagonist presynaptycznych receptorów noradrenergicznych α_2 oraz serotonergicznych 5HT_{2A,2C,3}, tryptofan – niezbędny aminokwas będący prekursorem serotoniny). Do klasycznych leków przeciwdepresyjnych zalicza się: trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (inhibitory wychwytu zwrotnego noradrenaliny i serotoniny: amitryptylina, amoksapina, dotiepina, doksepina, imipramina, klomipramina, lofepramina, nortryptylina i trymipramina), leki podobne do trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (maprotylina – czteropierścieniowy selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego noradrenaliny, mianseryna – czteropierścieniowy w dużym stopniu wybiórczy inhibitor wychwytu zwrotnego noradrenaliny, trazodon – czteropierścieniowy inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny i antagonist receptora noradrenergicznego α_2), nieodwracalne inhibitory monoaminoooksydazy (izokarboksazyd, fenelzyna, tranylcypromina)
- Fizyczne metody leczenia: terapia elektrowstrząsowa, deprywacja snu, przeczczaszkowa stymulacja magnetyczna, stymulacja nerwu błędnego, światłoterapia, ćwiczenia fizyczne, neurochirurgia.
- Metody psychologiczne: terapia behawioralna, terapie poznawcze, psychoterapia, terapia interpersonalna, terapia małżeństw lub par.
- Oddziaływanie społeczne.

Rokowanie

Po leczeniu objawy często się wycofują. Łagodniejsze przypadki depresji można leczyć psychoterapią i wsparciem psychicznym. Umiarkowane i ciężkie depresje leczy się farmakologicznie i/lub stosując psychoterapię. Niekiedy wskazane są elektrowstrząsy. W niektórych przypadkach konieczne jest podanie kilku leków kolejno po sobie lub jednocześnie. Poprawa może występować dopiero po 1-4 tyg. przyjmowania leku. Ryzyko nawrotu znacznie wzrasta po przebyciu 2 epizodów depresji. W związku z tym w ciężkich przypadkach konieczne jest długotrwałe leczenie podtrzymujące za pomocą tymoleptyku.

Przeważnie wystarcza leczenie ambulatoryjne. Skierowanie do szpitala jest wskazane w razie stwierdzenia nasilonych myśli samobójczych (zwłaszcza, gdy brakuje wsparcia ze strony rodziny), depresji z objawami psychotycznymi oraz poważnych powikłań somatycznych.

Źródło: AOTM-OT-4350-2/2014

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 3. Charakterystyka wnioskowanego produktu/ów leczniczego

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Brintellix (wortiooksetyna), tabletki powlekane, 10mg, 28 tabl., EAN 5702157142187
Substancja czynna	wortiooksetyna
Droga podania	doustnie
Mechanizm działania	Uważa się, że mechanizm działania wortiooksetyny ma związek z jej bezpośrednim modulowaniem aktywności receptorów serotonergicznym oraz zahamowaniem aktywności przenośnika serotoniny (5-HT). Dane niekliniczne wskazują, że wortiooksetyna jest antagonistą receptorów 5-HT ₃ , 5-HT ₇ i 5-HT _{1D} , częściowym agonistą receptora 5-HT _{1B} , agonistą receptora 5-HT _{1A} oraz inhibitorem transportera 5-HT, prowadząc do modulacji neuroprzekaznictwa w kilku układach, w tym głównie w układzie serotoniny, ale prawdopodobnie także noradrenaliny, dopaminy, histaminy, acetylocholiny, GABA i glutaminianu. Uważa się, że ta wieloraka aktywność wortiooksetyny jest odpowiedzialna za jej działanie przeciwdepresyjne i anksjolityczne oraz za poprawę funkcji poznawczych, uczenia się i pamięci obserwowaną pod wpływem wortiooksetyny w badaniach na zwierzętach. Jednak dokładny udział poszczególnych docelowych miejsc jej działania w obserwowanym profilu farmakodynamicznym pozostaje niejasny i należy zachować ostrożność ekstrapolując wyniki uzyskane w badaniach na zwierzętach bezpośrednio na ludzi.

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 4. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	centralna
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	18 grudzień 2013
Wnioskowane wskazanie	Leczenie dużych epizodów depresyjnych u dorosłych, u których w leczeniu bieżącego epizodu (po okresie 6 tyg. leczenia) nie uzyskano poprawy mimo zastosowania zarówno leku z grupy SSRI, jak i leku z grupy SNRI.
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Początkowa, zalecana dawka produktu leczniczego Brintellix wynosi 10 mg wortiooksetyny raz na dobę u dorosłych w wieku poniżej 65 lat. W zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta na leczenie, dawkę tę można zwiększyć maksymalnie do 20 mg wortiooksetyny raz na dobę lub zmniejszyć do minimalnej dawki 5 mg wortiooksetyny raz na dobę. Po ustąpieniu objawów depresji zaleca się kontynuowanie leczenia co najmniej przez 6 miesięcy dla utrwalenia odpowiedzi przeciwdepresyjnej.
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	Produkt leczniczy Brintellix jest wskazany w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Jednoczesne stosowanie nieselektywnych inhibitorów monoaminooksydazy (MAOI) lub selektywnych inhibitorów MAO-A.
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

Brintellix został zarejestrowany przez FDA we wskazaniu duże epizody depresyjne².

² <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails>, ostatni dostęp 1.06.2015 r.

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 5. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
Poziom odpłatności	30%
Grupa limitowa	nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	brak

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Przy tworzeniu niniejszego rozdziału korzystano z analizy nr AOTM-OT-4350-2/2014 i APD wnioskodawcy. W dniu 8.05.2015 dokonano aktualizacji przeglądu. Wyszukiwaniem objęto rekomendacje wydane w ciągu ostatnich 10 lat (2005-2015), opublikowane w j. polskim lub angielskim.

Wyszukiwaniem objęto następujące bazy i strony internetowe:

- Pubmed - <http://www.pubmed.gov>
- Embase - <http://www.ovidsp.ovid.com/autologin.cgi>
- The Cochrane Library - <http://www.thecochranelibrary.com>
- SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) - <http://www.sign.ac.uk/>
- NICE (National Institute for Health and Care Excellence) - <http://www.nice.org.uk/>
- NGC (National Guideline Clearinghouse) - <http://www.guidelines.gov>
- Czasopismo Psychiatria Polska - <http://www.psychiatriapolska.pl/> (wydawnictwo Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego)
- Czasopismo Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii - <http://fpn.ipin.edu.pl/index.php> (wydawane przez Instytut Psychiatrii i Neurologii)
- APA (American Psychiatric Association) - <http://www.psychiatry.org/>
- BAP (British Association for Psychopharmacology) - <http://www.bap.org.uk/>
- CANMAT (Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments) - <http://www.canmat.org/>
- WFSBP (World Federation of Societies of Biological Psychiatry) - <http://www.wfsbp.org/>

Większość rekomendacji nie wyróżnia odrębnego sposobu leczenia w poszczególnych liniach leczenia, jedynie rekomendacja CANMAT 2009 wyróżnia 3 linie leczenia. W pozostałych rekomendacjach autorzy wskazują na podobną skuteczność leczenia między poszczególnymi lekami. W przypadku braku odpowiedzi na farmakoterapię większość rekomendacji zaleca zastosowanie elektrowstrząsów i wskazuje na ich wysoką skuteczność u tych pacjentów. W rekomendacjach istotną wagę przypisuje się psychoterapii. Wśród innych metod leczenia wymienia się wysiłek fizyczny, potencjalizację leczenia, powtarzalną przezczaszkową stymulację magnetyczną.

Tabela 6. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wnioskowanym wskazaniu

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Polska	Puzyński 2007	<p>Brak efektu terapeutycznego co najmniej dwóch adekwatnych (prawidłowo prowadzonych) kuracji przeciwdepresyjnych za pomocą leków o różnych mechanizmach działania uznaje się za definicję lekooporności.</p> <p>Nieodzownym warunkiem sukcesu terapeutycznego jest właściwy sposób prowadzenia kuracji przeciwdepresyjnej, określane skrótowo jako „adekwatna terapia”, która obejmuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • właściwy lek dla danego chorego (rodzaj depresji, typ choroby afektywnej, ograniczenia, przeciwwskazania), • terapeutyczna dawka (ekwiwalent 250–300 mg imipraminy), przy czym niektórzy autorzy proponują uzyskanie poziomu terapeutycznego leku we krwi, • 6-8 tygodni stosowania dawek terapeutycznych, • <i>compliance</i>, zwłaszcza pewność, że pacjent przyjmuje leki zgodnie z zaleceniami (ponad 50% chorych tego nie czyni). <p>Do najczęstszych błędów popełnianych w toku farmakoterapii depresji i ważniejszych przyczyn nieskuteczności leków przeciwdepresyjnych należą:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowanie niewłaściwych leków przeciwdepresyjnych (ściślej – niewłaściwie dobranych), • stosowanie niewłaściwych (najczęściej zbyt małych) dawek leków przeciwdepresyjnych, • stosowanie leku zbyt krótko, przedwczesne zakończenie leczenia przed całkowitym ustąpieniem wszystkich objawów depresji, • pomijanie w procesie terapii depresji oceny stanu somatycznego i występujących schorzeń, stosowanych w związku z tym leków oraz interakcji, • ograniczanie się wyłącznie do farmakoterapii, pomijanie czynników psychologicznych podtrzymujących depresję i pomocy psychoterapeutycznej <p>Postępowanie terapeutyczne w depresji lekoopornej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • „optymalizacja” stosowanej kuracji farmakologicznej – maksymalne wykorzystanie potencjalnych właściwości terapeutycznych stosowanego leku • potencjalizacja działania stosowanego leku – dodanie leku o dodatkowym działaniu (np. lek psychotropowy, środki hormonalne, lit, kwas foliowy, elektrowstrząsy i inne) • terapia kombinowana (leczenie skojarzone) obejmująca: <ul style="list-style-type: none"> - dwa leki przeciwdepresyjne, - lek przeciwdepresyjny + neuroleptyk, • zmiana leku przeciwdepresyjnego na: <ul style="list-style-type: none"> - inny lek przeciwdepresyjny (należy zamieniać lek nieskuteczny na lek przeciwdepresyjny innym mechanizmem działania (↑5HT→↑NA i odwrotnie) lub na lek o szerokim profilu działania farmakologicznego (tzw. dual action: ↑NA i jednocześnie ↑5HT). Przy podejmowaniu decyzji należy jednak uwzględnić, że nieskuteczność jednego leku nie musi oznaczać zawsze braku skuteczności innego z tej samej grupy farmakologicznej), - lek przeciwpsychotyczny, wykazujący działanie przeciwdepresyjne, - elektrowstrząsy.
	Dudek 2007	<p>Przy wyborze leku należy uwzględnić następujące czynniki: leczenie w poprzednich epizodach (skuteczność, tolerancja, objawy uboczne), współchorobowość z innymi zaburzeniami psychicznymi, bezpieczeństwo stosowania danego leku w ewentualnych współwystępujących chorobach somatycznych, stosowane leki (możliwość interakcji), cechy kliniczne depresji, stosowanie się pacjenta do zaleceń, skuteczność leku u krewnych I stopnia, doświadczenie lekarza z danym lekiem, preferencje pacjenta, dostępność i cenę leku.</p> <p>Zgodnie z wytycznymi, wybór leku z uwzględnieniem profilu objawów depresji jest następujący:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zahamowanie, apatia, zaburzenia poznawcze, brak motywacji, wycofanie społeczne: reboksetyna, dezipramina, sertralina, wenlafaksyna, milnacipram, • lęk (napadowy, uogólniony, społeczny, mieszany): wszystkie leki z grupy SSRI, wenlafaksyna (małe dawki), • niepokój, agitacja, bezsenność: mirtazapina, mianseryna, trazodon, amitriptylina, klomipramina, paroksetyna.
Międzynarodowe	WFSBP 2013	<p>Farmakoterapia: żadna grupa leków przeciwdepresyjnych nie wykazała większej skuteczności nad innymi. Jednakże zalecanymi lekami pierwszego rzutu w ciężkiej depresji: TCA, SSRI i SNRI. W przypadku ciężkiej depresji u pacjentów hospitalizowanych nieco skuteczniejsze od SSRI okazały się trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (amitriptylina i klomipramina) oraz wenlafaksyna.</p> <p>W przypadku co najmniej 30% epizodów depresyjnych, pacjenci nie uzyskują wystarczającej odpowiedzi na leczenie pierwszego rzutu dowolnie wybranym lekiem przeciwdepresyjnym. Taka sytuacja wymaga starannego przeglądu poprawności diagnozy, dawki leku i przestrzegania zaleceń lekarza.</p> <p>Strategia teoretyczna obejmuje zatem:</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) zwiększenie (maksymalizacja) dawki początkowej leku przeciwdepresyjnego, (2) zmianę leku na lek przeciwdepresyjny z innej klasy farmakologicznej (np. z SSRI do TCA), (3) zmianę leku na lek przeciwdepresyjny z tej samej klasy farmakologicznej,

		(4) terapię skojarzoną dwoma lekami przeciwdepresyjnymi z różnych klas, (5) wzmocnienie skuteczności terapii przeciwdepresyjnej innymi lekami (np. lit, hormony tarczycy, atypowe leki przeciwpsychotyczne), (6) połączenie leków przeciwdepresyjnych z interwencją psychoterapeutyczną, (7) połączenie leków przeciwdepresyjnych z niefarmakologicznymi terapiami biologicznymi (np. terapia światłem, EW).																			
USA	APA 2010	<p>Terapia elektrowstrząsami (EW) jest zalecana jako leczenie z wyboru u pacjentów z ciężkimi epizodami depresyjnymi, u których nie uzyskano odpowiedzi na psychoterapię i/lub leczenie farmakologiczne lub u chorych z epizodami depresyjnymi z objawami psychotycznymi lub katatonicznymi, u których potrzebna jest szybka odpowiedź na leczenie (próby samobójcze, odmowa przyjmowania jedzenia i płynów) (I).</p> <p>Połączenie psychoterapii i leków przeciwdepresyjnych może być stosowane jako leczenie początkowe w przypadku pacjentów z umiarkowaną i ciężką dużą depresją (I).</p> <p>Farmakoterapia: skuteczność leków przeciwdepresyjnych jest podobna między poszczególnymi grupami leków i w obrębie tych grup. Wybór leku i rzutu podczas ostrej fazy dużej depresji powinien w dużej mierze opierać się na przewidywanych skutkach ubocznych i ich tolerancji przez pacjenta, oraz innych czynnikach, takich jak odpowiedź na leczenie podczas wcześniejszych epizodów, koszt terapii i preferencje pacjenta (I).</p> <p>Dla większości pacjentów optymalnym leczeniem ostrej fazy dużej depresji będą leki z grupy SSRI, SNRI, metazapina i bupropion (I). Stosowanie inhibitorów monoaminooksydazy (MAO-I) (np.: fenelzyna, tranilcypromina, izokarboksazyd) jest zalecane wyłącznie u pacjentów, którzy nie odpowiadają na leczenie innymi lekami (I). U pacjentów, którzy preferują terapię alternatywną można rozważyć stosowanie s-adenozylometioniny (III) lub leczenie dziurawcem zwyczajnym (III).</p> <p>Siła rekomendacji: (I) – rekomendowane z dużym zaufaniem klinicznym (ang. <i>clinical confidence</i>), (II) – rekomendowane z umiarkowanym zaufaniem klinicznym, (III) – zalecane w indywidualnych okolicznościach.</p>																			
Wielka Brytania	NICE 2009	<p>Umiarkowana i ciężka depresja</p> <p>U pacjentów z umiarkowaną lub ciężką depresją należy zastosować połączenie farmakoterapii i bardzo intensywnej terapii psychologicznej (terapia kognitywno-behawioralna, psychoterapia interpersonalna). Zalecane jest stosowanie SSRI (zwłaszcza preparatów generycznych) ze względu na porównywalną skuteczność z innymi lekami przeciwdepresyjnymi oraz korzystniejszy stosunek ryzyka do korzyści.</p> <p>Przy stosowaniu leków z grupy SSRI, należy wziąć pod uwagę:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zwiększone ryzyko krwawienia, zwłaszcza u osób starszych lub przyjmujących leki uszkadzające śluzówkę przewodu pokarmowego lub wpływające na krzepnięcie; • większą skłonność do interakcji z innymi lekami w przypadku stosowania fluoksetyny, fluoksaminy i paroksetyny, w porównaniu z innymi lekami z grupy SSRI; • większą częstość występowania objawów odstawiennych w przypadku stosowania paroksetyny w porównaniu z innymi lekami z grupy SSRI. <p>W przypadku przepisywania leków innych niż SSRI, należy wziąć pod uwagę:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zwiększone prawdopodobieństwo zakończenia leczenia z powodu zdarzeń nie-pożądanych podczas terapii wenlafaksyną, duloksetyną i trójcyklicznymi lekami przeciwdepresyjnymi; • szczególne wymogi dotyczące monitorowania leczenia: wenlafaksyną, duloksetyną, trójcyklicznymi lekami przeciwdepresyjnymi ze względu na zwiększone ryzyko zdarzeń niepożądanych. 																			
Kanada	CANMAT 2009	Zalecenia dotyczące braku odpowiedzi i niepełnej odpowiedzi na początkowe leczenie																			
		<table border="1"> <tr> <td rowspan="6">I linia</td> <td rowspan="6">Zamiana na lek o udowodnionej skuteczności</td> <td>Duloksetyna</td> </tr> <tr> <td>Escitalopram</td> </tr> <tr> <td>Milnacipran</td> </tr> <tr> <td>Mirtazapina</td> </tr> <tr> <td>Sertralina</td> </tr> <tr> <td>Wenlafaksyna</td> </tr> <tr> <td rowspan="8">II linia</td> <td rowspan="8">Dodanie kolejnego leku</td> <td>Aripiprazol</td> </tr> <tr> <td>Lit</td> </tr> <tr> <td>Olanzapina</td> </tr> <tr> <td>Risperidone</td> </tr> <tr> <td>Bupropion</td> </tr> <tr> <td>Mirtazapina / mianseryna</td> </tr> <tr> <td>Kwetiapina</td> </tr> <tr> <td>Tr iiodotyronina</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Zamiana na lek o udowodnionej skuteczności ale z ograniczeniem działań niepożądanych</td> <td>Inne leki przeciwdepresyjne</td> </tr> <tr> <td>Amitryptylina</td> </tr> </table>	I linia	Zamiana na lek o udowodnionej skuteczności	Duloksetyna	Escitalopram	Milnacipran	Mirtazapina	Sertralina	Wenlafaksyna	II linia	Dodanie kolejnego leku	Aripiprazol	Lit	Olanzapina	Risperidone	Bupropion	Mirtazapina / mianseryna	Kwetiapina	Tr iiodotyronina	Zamiana na lek o udowodnionej skuteczności ale z ograniczeniem działań niepożądanych
I linia	Zamiana na lek o udowodnionej skuteczności	Duloksetyna																			
		Escitalopram																			
		Milnacipran																			
		Mirtazapina																			
		Sertralina																			
		Wenlafaksyna																			
II linia	Dodanie kolejnego leku	Aripiprazol																			
		Lit																			
		Olanzapina																			
		Risperidone																			
		Bupropion																			
		Mirtazapina / mianseryna																			
		Kwetiapina																			
		Tr iiodotyronina																			
Zamiana na lek o udowodnionej skuteczności ale z ograniczeniem działań niepożądanych	Inne leki przeciwdepresyjne																				
	Amitryptylina																				

				Klomipramina Inhibitory MAO Buspiron Modafinyl Stymulanty Zyprazydon
		III linia	Dodanie kolejnego leku	Leczenie w depresji odpornej na leczenie obejmuje dołączenie psychoterapii EBM, włączenie leczenia EW lub przezczaszkowej stymulacji magnetycznej oraz kontynuację leczenia farmakologicznego. Strategie farmakologiczne zawierają zamianę na inną monoterapię antydepresantem lub dodanie nowego leku. W grę wchodzi również potencjalizacja leczenia farmakologicznego poprzez podanie leków, które nie mają potencjalnego działania przeciwdepresyjnego (np. litu lub hormonów tarczycy). W III linii leczenia zalecane są następujące leki przeciwdepresyjne: fenelzyna i tranilcypromina.
USA	ACP 2008	Zaleca się stosowanie terapii farmakologicznej w leczeniu ostrego epizodu dużej depresji. Należy zalecać stosowanie leków przeciwdepresyjnych II generacji opierając się głównie na profilu bezpieczeństwa leków, kosztach i preferencjach pacjenta, ponieważ nie wykazano istotnych różnic w skuteczności między tymi lekami.		
Hiszpania	SHN 2008	Leki przeciwdepresyjne stanowią I linię leczenia w umiarkowanej i ciężkiej depresji (A). Zastosowanie leków jest zalecane u pacjentów z łagodną depresją i historią umiarkowanych lub ciężkich epizodów depresji (D). Leki z grupy SSRI (citalopram, escitalopram, fluoksetyna, fluoksamina, paroksetyna, sertralina) zalecane są jako leki I rzutu w ciężkiej depresji (A). Leki z grupy TCA (amitryptylina, klomipramina, imipramina, nortriptylina) stanowią alternatywę dla leków SSRI, jeśli pacjent nie toleruje co najmniej 2 leków z tej grupy lub występuje alergia na nie (#). Nowe leki mogą być zastosowane w przypadku nietolerancji na SSRI (#). Wenlafaksyna powinna stanowić II linię leczenia pacjentów z ciężką depresją (A). Preferowaną metodą psychologiczną w umiarkowanej, ciężkiej lub odpornej depresji jest terapia kognitywno-behawioralna (CBT). Terapia interpersonalna może stanowić alternatywę (B). Terapia kognitywno-behawioralna powinna być zaoferowana pacjentom z umiarkowaną lub ciężką depresją, którzy odmówili farmakoterapii lub dla których uniknięcie wtórnych efektów działania antydepresantów jest priorytetem klinicznym lub wyrażają chęć poddania się takiej terapii (B). Terapia elektrowstrząsowa powinna być rozważona jako alternatywa u dorosłych pacjentów z ciężką dużą depresją (A). Terapia elektrowstrząsowa jest szczególnie wskazana dla pacjentów z ciężką postacią dużej depresji (z wysokim ryzykiem samobójstwa lub ciężkim upośledzeniem fizycznym) w depresji odpornej (#). # Najlepsza rekomendowana praktyka kliniczna oparta o doświadczenie kliniczne i konsensus grupy opracowującej wytyczne		
Wielka Brytania	BAP 2008	Zalecenia dotyczące fazy aktywnej terapii 1. Wskazania do stosowania leków przeciwdepresyjnych: <ul style="list-style-type: none"> należy określić czas trwania oraz nasilenie objawów depresyjnych w celu doboru właściwego leczenia, leki przeciwdepresyjne zalecane są w pierwszej linii leczenia: <ul style="list-style-type: none"> o dorosłych pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi epizodami MD, niezależnie od czynników środowiskowych i typu depresji, o pacjentów z depresją podprogową trwającą od co najmniej 2 lat, leki przeciwdepresyjne są jedną z możliwości leczenia krótkotrwałych łagodnych epizodów MD u dorosłych, a ich wdrożenie należy rozważyć jeżeli w przeszłości występowały umiarkowane lub ciężkie epizody depresji lub jeżeli objawy depresji utrzymują się dłużej niż 2-3 miesiące, 2. Alternatywne dla leków przeciwdepresyjnych metody postępowania w leczeniu fazy aktywnej: <ul style="list-style-type: none"> wybór pomiędzy leczeniem farmakologicznym a leczeniem niefarmakologicznym depresji powinien być oparty o dostępne dowody naukowe, z uwzględnieniem indywidualnej charakterystyki pacjenta i jego preferencji oraz dostępności leczenia. Oddziaływanie psychologiczne i behawioralne <ul style="list-style-type: none"> leczenie za pomocą oddziaływań psychologicznych i behawioralnych powinien prowadzić odpowiednio wyszkolony personel, postępujący zgodnie z zasadami danej metody, której skuteczność potwierdzają wyniki badań. w leczeniu ciężkiego epizodu MD: <ul style="list-style-type: none"> nie zaleca się stosowania oddziaływań psychologicznych i behawioralnych jako jedynych metod leczenia, należy rozważyć rutynowe wdrożenie terapii kognitywno-behawioralnej (stopień rekomendacji B) lub terapii behawioralnej z planowaniem aktywności jako postępowania uzupełniającego leczenie farmakologiczne, terapeuci stosujący metody oddziaływań psychologicznych i behawioralnych powinni mieć doświadczenie w leczeniu chorych na depresję, metody samopomocowe z wykorzystaniem poradników: 		

		<ul style="list-style-type: none"> o nie zaleca się rutynowego stosowania terapii kognytywno-behawioralnej z użyciem programów komputerowych i odpowiednich podręczników opartych na zasadach CBT jako podstawowego leczenia chorych z dużą depresją, o zastosowanie tych metody można rozważać u osób z silną motywacją doświadczających łagodnego lub umiarkowanego epizodu MD lub jako uzupełnienie leczenia farmakologicznego, • intensywne ćwiczenia fizyczne, wykonywane pod nadzorem: <ul style="list-style-type: none"> o w odniesieniu do ciężkiej depresji nie można traktować tej metody jako alternatywnego postępowania dla leczenia farmakologicznego w terapii I rzutu, o można rozważyć jako leczenie uzupełniające w czasie stosowania leczenia farmakologicznego. <p>Metody leczenia inne niż farmakoterapia</p> <ul style="list-style-type: none"> • elektrowstrząsy: <ul style="list-style-type: none"> o należy je rozważyć jako leczenie I wyboru u pacjentów z ciężkim epizodem MD, w sytuacjach zagrożenia życia (np. gdy chory odmawia przyjmowania pożywienia lub płynów, w stanie osłupienia depresyjnego, ekstremalnego napięcia wewnętrznego lub przy dużym ryzyku samobójstwa). W takich przypadkach postępowaniem z wyboru są EW dwustronne (stopień rekomendacji B), o nie są zalecane jako leczenie I wyboru w przypadku depresji bez zagrożenia życia, o należy je rozważyć w leczeniu dużej depresji, gdy nie ma możliwości zastosowania leczenia I wyboru lub jest ono niedostępne po uwzględnieniu: potencjalnych korzyści i zagrożeń związanych z tą metodą, stopnia ciężkości depresji (w tym obecności objawów psychotycznych) oraz poziomu upośledzenia funkcjonowania. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia działań niepożądanych pod postacią zaburzeń funkcji poznawczych w pierwszej kolejności można rozważyć zastosowanie EW jednostronnych. o po zabiegach EW zaleca się wdrożenie działania profilaktycznego dotyczącego nawrotów depresji; należy rozważyć leczenie farmakologiczne z wykorzystaniem leków przeciwdepresyjnych w monoterapii lub w skojarzeniu z solami litu. • powtarzalna przezczaszkowa stymulacja magnetyczna: <ul style="list-style-type: none"> o nie jest zalecana w pierwszej linii leczenia dużej depresji, o może być wzięta pod uwagę jeżeli nie ma możliwości zastosowania terapii I wyboru lub jest ona niedostępna; może być stosowana jedynie w wyspecjalizowanych ośrodkach, w ramach badań klinicznych lub z zachowaniem ścisłego monitorowania wyników leczenia, o po zabiegach powtarzalnej przezczaszkowej stymulacji magnetycznej należy wdrożyć postępowanie profilaktyczne dotyczące nawrotów depresji. • stymulacja nerwu błędnego nie jest zalecana w pierwszej linii leczenia depresji, gdyż dostępne wyniki badań dotyczą zazwyczaj przypadków dużej depresji odpornej na leczenie i przewlekłej. <p>Leczenie uzupełniające i inne sposoby terapii</p> <ul style="list-style-type: none"> • preparaty dziurawca zwyczajnego: <ul style="list-style-type: none"> o nie są zalecane jako leczenie I wyboru w przypadku depresji, gdyż dostępne są jedynie wstępne wyniki badań o okresie obserwacji średniej długości, nie ma również danych dotyczących długoterminowej skuteczności oraz skuteczności w zapobieganiu nawrotom, o można ją rozważyć w przypadku łagodnych i umiarkowanych epizodów MD, gdy leczenie pierwszego wyboru jest niedostępne lub źle tolerowane, pod warunkiem stosowania zarejestrowanego preparatu zawierającego wystandaryzowaną ilość wyciągu z dziurawca. • kwasów omega-3 nie zaleca się w monoterapii MD. <p>3. Wybór leku przeciwdepresyjnego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wybór leku należy w jak największym stopniu dostosować do indywidualnych potrzeb pacjenta z uwzględnieniem możliwych krótko- i długoterminowych efektów leczenia, • w przypadku, gdy nie istnieją żadne specjalne indywidualne czynniki należy wybierać lek, który będzie lepiej tolerowany oraz bezpieczniejszy w przypadku przedawkowania. Najwięcej badań dotyczy leków z grupy SSRI, które wraz z innymi nowymi lekami przeciwdepresyjnymi są lekami pierwszego wyboru. • starsze, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne można stosować jedynie w przypadku niepowodzenia terapii lekami pierwszego wyboru; to samo dotyczy starszych inhibitorów MAO (stopień rekomendacji D), które mogą zalecać jedynie lekarze z dużym doświadczeniem w terapii zaburzeń afektywnych. • w przypadku bardzo ciężko chorych pacjentów oraz w sytuacjach, gdy szczególnie ważna jest maksymalna skuteczność leku, należy rozważyć zastosowanie starszego leku TCA, wenlafaksyny (≥ 150 mg) lub escitalopramu (20 mg) zamiast innych leków z grupy SSRI lub inhibitorów MAO. • w przypadku epizodów depresyjnych z towarzyszącymi objawami psychotycznymi preferowane jest stosowanie połączenia leku przeciwdepresyjnego z lekiem przeciwpowrotowym na początku leczenia; nie zaleca się stosowania wyłącznie leku przeciwpowrotowego. • przy wyborze leku przeciwdepresyjnego należy uwzględnić: <ul style="list-style-type: none"> o preferencje pacjenta, o współwystępowanie zaburzeń, w przypadku których można się spodziewać dobrej reakcji na lek z określonej grupy leków przeciwdepresyjnych (np. zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne i leki z grupy SSRI), o dobrą odpowiedź terapeutyczną na poprzednio stosowane, określone leki, o tolerancję i działania niepożądane poprzednio przyjmowanych leków, o często występujące działania niepożądane leku (np. senność, zaburzenia czynności seksualnych, przyrost masy ciała),
--	--	--

	<ul style="list-style-type: none"> o w przypadku, gdy istnieje ryzyko przedawkowania leku lub miało to miejsce w przeszłości, należy wybierać lek obciążony niewielkim ryzykiem zgonu w przypadku przedawkowania, o współistniejące choroby lub stany somatyczne, które mogą powodować, że zastosowany lek przeciwdepresyjny będzie wywoływał więcej działań niepożądanych lub będzie gorzej tolerowany, o inne stosowane równocześnie leki, które mogą wchodzić w interakcje z lekiem przeciwdepresyjnym, o dokonując wyboru między inhibitorem MAO i TCA należy uwzględnić wywiad rodzinny dotyczący różnic w efektywności terapii lekami z tych grup.
--	--

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	Szereg grup leków przeciwdepresyjnych o porównywalnej skuteczności.	Leczenie wortioksetyną stanowić będzie jedynie uzupełnienie możliwości terapeutycznych aktualnie dostępnych.	SSRI	Leki przeciwdepresyjne wykazują podobną kliniczną skuteczność.	SSRI – zgodnie z wytycznymi przedstawionymi w standardach leczenia depresji.
	Leczenie CHAD, CHAJ, GAD: SSRI-65%; SNRI-20%; IMAO-5%; NaSSa-25%; TLPD-3% (dane przewyższają 100% z powodu kuracji mieszanych). Leczenie opornych depresji w przebiegu CHAD, CHAJ: węglan litu 25%; LNT(karbamazepina, kwas walproinowy, lamotrygina) – 45%; LPPIIG (olanzapina, kwetiapina) – 40%; metody biologiczne (EW, fototerapia, deprivacja snu) – 8-15%. Brak dokładnych danych – szacunki własne.	Żadna terapia nie zostanie zastąpiona. Leczenie wortioksetyną będzie uzupełnieniem portfolio stosowanych leków.	1. Zabiegi elektrowstrząsowe; 2. SSRI; 3. SNRI; 4. kuracje mieszane: lek przeciwdepresyjny+ lek normotymiczny + lek przeciwpsychotyczny.	EW. Efektywność typowych kuracji (10-12 zabiegów) – ok.70-75%.	1. EW; 2. TLPD; 3. SSRI; 4. SNRI; 5. kuracje mieszane: lek przeciwdepresyjny+ lek normotymiczny lub lek przeciwpsychotyczny.
	Leki przeciwdepresyjne stosowane są u ok. 70% pacjentów, u których rozpoznaje się depresję.	Stosowanie selektywnych inhibitorów noradrenaliny i serotoniny (SNRI) w przypadku braku poprawy po 6 tygodniach leczenia lekami z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu serotoniny (SSRI) szczególnie u pacjentów, u których stwierdza się istotne zaburzenia funkcji poznawczych.	Leki przeciwdepresyjne trójpierścieniowe i selektywne inhibitory wychwytu serotoniny (SSRI).	Leki przeciwdepresyjne nowej generacji o „podwójnym” działaniu: wenlafaksyna, mirtazapina.	Stosowanie leków przeciwdepresyjnych w depresji okresowej w epizodzie depresyjnym oraz profilaktyce nawrotów, jak również strategie postępowania farmakologicznego w depresji lekoopornej przedstawione są w „Standardach postępowania farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych”.

Tabela 8. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 23 kwietnia 2015

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	WLF	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności
Grupa limitowa: 183.0, Leki przeciwdepresyjne - trójpierścieniowe								
Amitriptylinum	Amitriptylinum VP, tabl. powł., 25 mg	60 tabl. (2 blist.po 30 szt.)	5909991048914	7,02	7,37	8,33	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%
	Amitriptylinum VP, tabl. powł., 25 mg	60 tabl. (2 blist.po 30 szt.)	5909991048914	7,02	7,37	8,33	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny
	Amitriptylinum VP, tabl. powł., 10 mg	60 tabl. (2 blist.po 30 szt.)	5909991049010	3,89	4,08	4,46	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%
	Amitriptylinum VP, tabl. powł., 10 mg	60 tabl. (2 blist.po 30 szt.)	5909991049010	3,89	4,08	4,46	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny
Clomipraminum	Anafranil, tabl. powł., 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990294916	6,99	7,34	8,78		bezpłatny
	Anafranil, tabl. powł., 25 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990295012	11,01	11,56	14,76		bezpłatny
	Anafranil SR 75, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	5909990295111	17,17	18,03	23,14	bezpłatny	
Grupa limitowa: 184.0, Leki przeciwdepresyjne - inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny								
Fluoksetinum	Andepin, kaps. twarde, 20 mg	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)	5909991065515	14,02	14,72	18,26	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%
	Bioxetin, tabl., 20 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990372317	18,47	19,39	22,93		30%
	Deprexetin, kaps., 20 mg	30 kaps.	5909990747610	15,66	16,44	19,98		30%
	Fluoksetyna EGIS, kaps. twarde, 20 mg	28 kaps.	5909990776955	11,88	12,47	15,83		30%
	Fluoxetin Polpharma, kaps. twarde, 20 mg	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)	5909990770311	15,12	15,88	19,42		30%
	Fluxemed, kaps. twarde, 20 mg	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)	5909990742509	10,37	10,89	14,43		30%
	Seronil, tabl. powł., 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990374311	13,63	14,31	16,34		30%
	Seronil, tabl. powł., 10 mg	10 blist. po 10 szt.	5909990374328	40,65	42,68	47,58		30%
	Seronil, kaps. twarde, 20 mg	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)	5909990374410	19,49	20,46	24		30%
	Seronil, kaps. twarde, 20 mg	100 kaps. (10 blist.po 10 szt.)	5909990374427	56,56	59,39	66,99		30%
Fluvoxaminum	Fevarin, tabl. powł., 50 mg	60 tabl.	5909990347728	40,78	42,82	46,36	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%
	Fevarin, tabl. powł., 100 mg	30 tabl.	5909990347827	40,78	42,82	46,36		30%
Paroksetinum	Arkedis tabletki 20 mg, tabl., 20 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990047109	18,9	19,85	23,39	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%
	Parogen, tabl. powł., 20 mg	30 tabl.	5902023772368	9,05	9,5	13,04		30%

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	WLF	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności
	Parogen, tabl. powł., 20 mg	60 tabl.	5902023772375	18,1	19,01	24,57		30%
	Parogen, tabl. powł., 20 mg	30 tabl.	5909990425877	17,28	18,14	21,68		30%
	Parogen, tabl. powł., 20 mg	60 tabl.	5909990425884	34,56	36,29	41,85		30%
	Parogen, tabl. powł., 20 mg	30 tabl.	5909997225579	8,86	9,3	12,84		30%
	Paroxetine Aurobindo, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	5909990655724	9,07	9,52	13,05		30%
	Paroxinor, tabl. powł., 20 mg	30 tabl.	5909990798346	9,18	9,64	13,18		30%
	Paxtin 20, tabl. powł., 20 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990010189	18,36	19,28	22,82		30%
	Paxtin 40, tabl. powł., 40 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990010202	36,72	38,56	44,12		30%
	Rexetin, tabl. powł., 20 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991006310	19,85	20,84	24,38		30%
	Xetanor 20 mg, tabl. powł., 20 mg	30 tabl.	5909990570515	18,9	19,85	23,39		30%
Sertralinum	ApoSerta, tabl. powł., 50 mg	30 tabl.	5909991106898	9,72	10,21	13,75	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%
	ApoSerta, tabl. powł., 100 mg	30 tabl.	5909991106904	19,44	20,41	25,97		30%
	Asentra, tabl. powł., 50 mg	28 tabl.	5909990963218	15,77	16,56	19,92		30%
	Asentra, tabl. powł., 100 mg	28 tabl.	5909990963317	28,08	29,48	34,79		30%
	Asertin 100, tabl. powł., 100 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990422685	22,14	23,25	28,81		30%
	Asertin 50, tabl. powł., 50 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990422692	9,72	10,21	13,75		30%
	Miravil, tabl. powł., 50 mg	30 tabl.	5909990804344	9,18	9,64	13,18		30%
	Miravil, tabl. powł., 100 mg	30 tabl.	5909990804368	18,36	19,28	24,84		30%
	Sertagen, tabl. powł., 100 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990046621	16,2	17,01	22,32		30%
	Sertagen, tabl. powł., 50 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990046690	8,1	8,51	11,87		30%
	Sertralina KRKA, tabl. powł., 50 mg	30 szt.	5909990919888	8,1	8,51	12,05		30%
	Sertralina KRKA, tabl. powł., 100 mg	30 szt.	5909990919987	16,2	17,01	22,57		30%
	Sertraline Aurobindo, tabl. powł., 50 mg	28 tabl.	5909990636129	7,98	8,38	11,74		30%
	Sertraline Bluefish, tabl. powł., 50 mg	30 tabl.	5909991041106	7,45	7,82	11,36		30%
	Sertraline Bluefish, tabl. powł., 100 mg	30 tabl.	5909991041199	14,9	15,65	21,21		30%
	Sertralinum 123ratio, tabl. powł., 50 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990049943	10,04	10,54	14,08		30%
	Sertralinum 123ratio, tabl. powł., 100 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990049981	18,36	19,28	24,84		30%
Sertranorm, tabl. powł., 50 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990663040	9,61	10,09	13,63	30%		

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	WLF	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności
	Sertranorm, tabl. powl., 100 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990663163	20,3	21,32	26,88		30%
	Setaloft, tabl. powl., 50 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990571925	9,72	10,21	13,75		30%
	Setaloft, tabl. powl., 100 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990571963	22,14	23,25	28,81		30%
	Stimuloton, tabl. powl., 50 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990994816	18,9	19,85	23,39		30%
	Zoloft, tabl. powl., 50 mg	28 tabl.	5909990753116	24,79	26,03	29,39		30%
	Zoloft, tabl. powl., 100 mg	28 tabl.	5909990753215	42,81	44,95	50,26		30%
	Zotral, tabl. powl., 50 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990013982	15,77	16,56	19,92		30%
	Zotral, tabl. powl., 100 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990569472	28,08	29,48	34,79		30%
Grupa limitowa: 187.0, Leki przeciwdepresyjne - inne								
Tianeptinum	Aneptinex, tabl. powl., 12,5 mg	30 tabl.	5909990862481	16,35	17,17	20,34	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%
	Aneptinex, tabl. powl., 12,5 mg	60 tabl.	5909990862498	32,38	34	39,06		30%
	Aneptinex, tabl. powl., 12,5 mg	90 tabl.	5909990862504	48,58	51,01	57,52		30%
	Atinepte, tabl. powl., 12,5 mg	30 tabl.	5909990997152	16,19	17	20,17		30%
	Coaxil, tabl. powl., 12,5 mg	30 tabl. (1 blist.po 30 szt.)	5909990370214	20,41	21,43	24,6		30%
	Tianesal, tabl. powl., 12,5 mg	30 tabl.	5909990875245	16,35	17,17	20,34		30%
Trazodonum	Trittico CR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990715497	51,84	54,43	60,94	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%
	Trittico CR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909990918621	13,82	14,51	17,03		30%
	Trittico CR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	5909990918720	18,14	19,05	22,22		30%
Venlafaxinum	Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 kaps. (2 blist.po 14 szt.)	5909990047895	18,9	19,85	25,09	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%
	Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	28 tabl.	5909990047901	9,18	9,64	12,95		30%
	Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 kaps. (2 blist.po 14 szt.)	5909990047956	36,72	38,56	46,67		30%
	Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg	60 tabl.	5909991197728	38,12	40,03	48,53		30%
	Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	60 tabl.	5909991197735	76,25	80,06	92,57		30%
	Axyven, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 37,5 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990660636	10,69	11,22	14,53		30%
	Axyven, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990660643	21,71	22,8	28,04		30%
	Axyven, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990660650	36,94	38,79	46,9		30%
	Efectin ER 150, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 kaps. (2 blist.po 14 szt.)	5909990494019	38,88	40,82	48,93		30%
	Efectin ER 75, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 kaps. (2 blist.po 14 szt.)	5909990493913	28,19	29,6	34,84		30%

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	WLF	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności
	Efevelon SR, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	28 kaps.	5909990715299	9,72	10,21	13,52		30%
	Efevelon SR, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 kaps.	5909990715350	18,9	19,85	25,09		30%
	Efevelon SR, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 kaps. (2 blist.po 14 szt.)	5909990715374	38,77	40,71	48,82		30%
	Faxigen XL 150 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 kaps. (4 blist.po 7 szt.)	5909990721528	30,24	31,75	39,86		30%
	Faxigen XL 37,5 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990721498	7,56	7,94	11,25		30%
	Faxigen XL 75 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990721504	15,12	15,88	21,12		30%
	Faxolet ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	28 kaps.	5909990691760	9,56	10,04	13,35		30%
	Faxolet ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 kaps.	5909990691883	38,34	40,26	48,37		30%
	Faxolet ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 kaps.	5909990691906	17,82	18,71	23,95		30%
	Lafactin, kaps., 37,5 mg	28 kaps. (4 blist.po 7 szt.)	5909990673728	9,72	10,21	13,52		30%
	Lafactin, kaps., 75 mg	28 kaps. (4 blist.po 7 szt.)	5909990673766	19,44	20,41	25,65		30%
	Lafactin, kaps., 150 mg	28 kaps. (4 blist.po 7 szt.)	5909990673803	38,88	40,82	48,93		30%
	Olwexya, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg	28 szt.	5909990663507	18,89	19,83	25,07		30%
	Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 kaps.	5909990795789	12,96	13,61	18,85		30%
	Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	98 kaps.	5909990795796	43,2	45,36	56,41		30%
	Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	28 kaps.	5909990795802	6,48	6,8	10,11		30%
	Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	98 kaps.	5909990795819	22,14	23,25	30,66		30%
	Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 kaps.	5909990795826	22,68	23,81	31,92		30%
	Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	98 kaps.	5909990795833	78,84	82,78	97,83		30%
	Prefaxine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	28 kaps. (4 blist.po 7 szt.)	5909990727490	11,02	11,57	14,88		30%
	Prefaxine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 kaps. (4 blist.po 7 szt.)	5909990727506	21,6	22,68	27,92		30%
	Prefaxine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 kaps. (4 blist.po 7 szt.)	5909990727520	44,06	46,26	54,37		30%
	Symfaksin ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 kaps.	5909991091996	12,85	13,49	18,73		30%
	Symfaksin ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 kaps.	5909991092030	22,14	23,25	31,36		30%
	Symfaksin ER, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	28 kaps.	5909991135096	6,37	6,69	10		30%
	Velafax, tabl., 37,5 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909991093815	14,04	14,74	18,05		30%
	Velafax, tabl., 37,5 mg	56 tabl. (4 blist.po 14 szt.)	5909991093822	28,08	29,48	34,72		30%

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	WLF	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności
	Velafax, tabl., 75 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909991093914	28,08	29,48	34,72		30%
	Velafax, tabl., 75 mg	56 tabl. (4 blist.po 14 szt.)	5909991093921	56,16	58,97	67,08		30%
	Velafax XL, kaps. o zmodyf kowanym uwalnianiu, 75 mg	28 kaps. (2 blist.po 14 szt.)	5909990626670	28,08	29,48	34,72		30%
	Velafax XL, kaps. o zmodyf kowanym uwalnianiu, 150 mg	28 kaps. (2 blist.po 14 szt.)	5909990626724	56,16	58,97	67,08		30%
	Velaxin ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 37,5 mg	28 kaps. (2 blist.po 14 szt.)	5909990055982	11,02	11,57	14,88		30%
	Velaxin ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg	28 kaps. (2 blist.po 14 szt.)	5909990056279	21,06	22,11	27,35		30%
	Velaxin ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	28 kaps. (2 blist.po 14 szt.)	5909990056293	43,09	45,24	53,35		30%
	Venlafaxine Bluefish XL, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 kaps.	5909990767601	12,96	13,61	18,85		30%
	Venlafaxine Bluefish XL, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 kaps.	5909990767625	24,03	25,23	33,34		30%
	Venlafaxine Ranbaxy, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 szt.	5909991053475	10,48	11	16,25		30%
	Venlafaxine Ranbaxy, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 szt.	5909991053482	20,95	22	30,11		30%
	Venlectine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 37,5 mg	28 kaps. (4 blist.po 7 szt.)	5909990040971	9,72	10,21	13,52		30%
	Venlectine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg	28 kaps. (4 blist.po 7 szt.)	5909990040995	19,33	20,3	25,54		30%
	Venlectine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	28 kaps.	5909990424672	39,25	41,21	49,32		30%
	Grupa limitowa: 225.0, Leki przeciwdepresyjne - mianseryna							
Mianserinum	Deprexolet, tabl. powl., 10 mg	30 tabl. (1 blist.po 30 szt.)	5909991120948	6,53	6,86	9,47	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%
	Deprexolet, tabl. powl., 10 mg	90 tabl.	5909991120962	19,55	20,53	26,19		30%
	Deprexolet, tabl. powl., 30 mg	30 tabl. (blist.)	5909991121051	21,71	22,8	28,46		30%
	Lerivon, tabl. powl., 10 mg	30 tabl. (1 blist.po 30 szt.)	5909990157716	8,8	9,24	11,85		30%
	Lerivon, tabl. powl., 30 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990157822	25,67	26,95	32,61		30%
	Lerivon, tabl. powl., 60 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990157914	46,2	48,51	57,23		30%
	Miansec, tabl. powl., 10 mg	30 tabl. (1 blist.po 30 szt.)	5909990796618	6,8	7,14	9,75		30%
	Miansec, tabl. powl., 10 mg	90 tabl.	5909990796625	20,41	21,43	27,09		30%
	Miansec 30, tabl. powl., 30 mg	20 tabl. (1 blist.po 20 szt.)	5909991124311	14,04	14,74	19,05		30%
	Miansegen, tabl. powl., 30 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990764242	20,09	21,09	26,75		30%
	Miansegen, tabl. powl., 10 mg	30 tabl.	5909990883813	6,7	7,04	9,65		30%
	Miansegen, tabl. powl., 10 mg	90 tabl.	5909990883820	20,09	21,09	26,75		30%

Brintellix (wortiooksetyna)

AOTMiT-OT-4350-15/2015

leczenie dużych epizodów depresyjnych

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	WLF	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności
	Miansen, tabl. powł., 30 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	5909990883929	13,39	14,06	18,37		30%
	Miansen, tabl. powł., 60 mg	30 tabl.	5909991064525	37,91	39,81	48,53		30%
Grupa limitowa: 227.0, Leki przeciwdepresyjne - inhibitory MAO -moklobemid								
Moclobemidum	Aurorix, tabl. powł., 150 mg	30 tabl.	5909990094813	18,68	19,61	23,72	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%
	Aurorix, tabl. powł., 300 mg	30 tabl.	5909990419814	42,34	44,46	50,87		30%
	Mobemid, tabl. powł., 150 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909990966813	12,42	13,04	17,15		30%
	Moklar, tabl. powł., 150 mg	30 tabl.	5909990953714	12,42	13,04	17,15		30%

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
wenlafaksyna	Zidentyfikowano bezpośrednie badania kliniczne z wertioksetyną	
agomelatyna	Zidentyfikowano bezpośrednie badania kliniczne z wertioksetyną	Lek nierefundowany
sertralina	<ul style="list-style-type: none">należy do grupy SSRIduży udział w rynku leków przeciwdepresyjnychtani lek	
placebo	Zidentyfikowano bezpośrednie badania kliniczne z wertioksetyną	

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne CANMAT 2009 oraz badanie STAR*D, należałoby rozważyć porównanie z lekami z grupy trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych oraz z lekami grupy inhibitorów MAO. Biorąc pod uwagę elastyczny charakter wytycznych klinicznych oraz zindywidualizowany schemat leczenia każdego z pacjentów chorych na depresję, wybór komparatorów można uznać za zasadny.

Wątpliwości budzić może natomiast uzasadnienie doboru komparatorów polegające na uwzględnieniu takich komparatorów, dla których odnaleziono badania kliniczne bezpośrednie porównujące je z wertioksetyną, co wskazuje, że proces doboru następował *post-hoc*. Takie postępowanie nie jest zgodne z praktyką opracowywania przeglądu systematycznego, ponieważ może nie uwzględnić komparatorów, dla których nie ma badań *head-to-head*, a są lekami stosowanymi w praktyce klinicznej.

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Do analizy klinicznej, wnioskodawca włączył przegląd systematyczny Fu 2014, zawierający badania dotyczące innej niż wnioskowana populacji, stąd odstąpiono od ich prezentacji

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie przeglądów systematycznych, w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo wertioksetyny zgodnie z wnioskowanym wskazaniem (III linia), w porównaniu z dowolnym komparatorem, opublikowanych w latach 2010-2015, w języku polskim lub angielskim, w bazach Cochrane Library oraz Centre for Reviews and Dissemination. Wykorzystano słowa kluczowe: vortioxetine, Brintellix.

Nie odnaleziono innych przeglądów systematycznych.

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

Wnioskodawca przedstawił analiza kliniczną złożoną z dwóch części.

W części I analizy klinicznej wnioskodawcy przedstawiono dowody naukowe w populacji szerszej niż wnioskowana, tj. wyniki badań nieukierunkowanych na populację po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. Rozbudowano także listę komparatorów w stosunku do schematu PICO – włączano do przeglądu badania *head-to-head* vs inne leki przeciwdepresyjne.

W części II analizy klinicznej wnioskodawcy podjęto próbę porównania wertioksetyny z aktywnymi komparatorami w populacji docelowej. Z uwagi na brak badań typu *head-to-head* z refundowanymi komparatorami w tej populacji wykonano porównanie pośrednie na podstawie badań dotyczących populacji w II linii leczenia.

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

Strategia wyszukiwania z części I

Zgodnie z wytycznymi AOTM przeprowadzono systematyczne poszukiwanie badań pierwotnych dostępnych w bazach: EMBASE, Medline (PubMed) oraz The Cochrane Library. Dodatkowo przeprowadzono przeszukanie rejestru badań klinicznych (ClinicalTrials.gov) pod kątem badań z dostępnymi, opublikowanymi wynikami.

Strategię wyszukiwania z części I zamieszczono w AKL wnioskodawcy. Strategia ta, jak podkreślił wnioskodawca, była ukierunkowana na populację szerszą niż wnioskowana, dlatego nie będzie szerzej opisywana w niniejszej AWA.

Strategia wyszukiwania z części II

Strategię przeszukiwania przeprowadzono w bazach: EMBASE i Medline (Embase.com), The Cochrane Library, Medline (poprzez stronę Pubmed, wyszukiwanie badań przed publikacją) oraz PsychInfo (poprzez stronę APA PsycNET).

W sformułowaniu strategii wyszukiwania wzorowano się na opublikowanym przeglądzie systematycznym Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), przy czym ograniczono się wyłącznie do badań porównujących monoterapie (w przypadku przeglądu AHRQ włączano także terapie łączone), a rozszerzono przegląd o pacjentów po niepowodzeniu terapią SSRI lub SNRI (podczas gdy we wcześniejszym przeglądzie byli to pacjenci wyłącznie nieodpowiadający na terapię lekami SSRI).

Strategię wyszukiwania z części II zamieszczono w aneksie do AKL wnioskodawcy.

W dniu 13.04.2015 r., Agencja wykonała własne wyszukiwanie badań klinicznych bezpośrednio porównujących wortiooksetynę ze zdefiniowanymi przez wnioskodawcę komparatorami w populacji dorosłych pacjentów z dużym epizodem depresyjnym, u których w leczeniu bieżącego epizodu (po okresie 6 tyg. leczenia) nie uzyskano poprawy mimo zastosowania zarówno leku z grupy SSRI, jak i leku z grupy SNRI, w bazach Pubmed, Embase (OvidSP) i The Cochrane Library. Zastosowano hasła kluczowe związane z interwencją wnioskowaną. Nie stosowano żadnych filtrów.

W wyniku zastosowanej strategii wyszukiwania odnaleziono jedną publikację w postaci abstraktu opublikowaną po dacie ostatniego wyszukiwania, a przed datą złożenia wniosku refundacyjnego - Papakostas 2015, z której wyników nie uwzględniono w niniejszej AWA.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Metodyka części I analizy klinicznej wnioskodawcy

Kryteria włączenia do opracowania

Badania włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały następujące kryteria:

- populacja: chorzy z dużym epizodem depresji,
- interwencja: wortiooksetyna,
- komparatory: placebo, inne leki stosowane w depresji,
- poszukiwane punkty końcowe (co najmniej jedno kryterium obligatoryjne):
 - zmiana nasilenia objawów depresji, remisja, odpowiedź na leczenie wg Skali Depresji Montgomery-Asberg (MADRS) i Skali Depresji Hamiltona (HDRS) (HAM-D),
 - poprawa, pogorszenie, odpowiedź na leczenie, remisja wg Skali Ogólnej Oceny Klinicznej (CGI),
 - wpływ leczenia na funkcje poznawcze,
 - wpływ leczenia na funkcje seksualne,
 - bezpieczeństwo,
 - jakość życia,
- metodyka badania: randomizowane, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej lub pojedynczej ślepej próby lub otwarte badania kliniczne (celem pracy był możliwie najpełniejszy opis stosowanej technologii, z tego względu w metodzie przeszukiwania baz danych uwzględniono również badania otwarte),
- nie ograniczono horyzontu czasowego obserwacji,
- w przypadku badań dostępnych na stronie ClinicalTrials.gov włączano badania z opublikowanymi wynikami.

Kryteria wykluczenia z opracowania

Z analizy skuteczności klinicznej wykluczono doniesienia, jeżeli nie spełniały one kryteriów włączenia przedstawionych w rozdziale 1.3.3 oraz dodatkowo z uwagi na:

- metodykę badań – artykuły przeglądowe i poglądowe;
- dawkowanie niezgodne z ChPL;
- punkty końcowe – doniesienia dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych oraz prace, których celem było badanie mechanizmów choroby i leczenia.

W związku z faktem, iż metodyka części I analizy klinicznej wnioskodawcy jak i włączone do części I badania kliniczne odnoszą się do szerszej niż wnioskowana populacji, odstąpiono w AWA od prezentacji ich wyników.

Metodyka części II analizy klinicznej wnioskodawcy

Kryteria włączenia do opracowania

Autorzy przeglądu sformułowali następujące kryteria włączenia.

Tabela 10. Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego.

Kryterium	Kryterium włączenia		Uzasadnienie
Typ badania	Randomizowane badania kliniczne (RCT) Nierandomizowane badania kliniczne		Badania nierandomizowane uzupełnią dowody pochodzące z RCT.
Pacjenci	Płeć: obie Wiek: ≥18 lat Rasa: dowolna Choroba: MDD, dystymia lub depresja maskowana Linia leczenia: pacjenci z nieodpowiednią odpowiedzią na wcześniejsze terapie lekami z grupy SSRI lub SNRI		Przeciętny wiek, w którym rozpoczyna się depresja to 20-40 lat. MDD występuje zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn.
Interwencja	Fluoksetyna Citalopram Fluwoksamina Sertralina Paroksetyna Escitalopram Duloksetyna Wenlafaksyna Deswenlafaksyna Milnacipran Fenelzyna Tranilcypromina Emsam Moklobemid Emsam Doksepina Klomidamina Amitryptylina Dezypiramina Trimipiramina Imipiramina Protryptylina Maprotylina	Agomelatyna Mianseryna Reboksetyna Trazodon Mirtazapina Nefazodon Bupropion Wortiooksetyna Wilazodon Terapia poznawczo-behawioralna Terapia interpersonalna i inne psychoterapie Terapia światłem Ćwiczenia Terapie uzupełniające i medycyny alternatywnej	Przegląd zawiera (1) optymalizację strategii leczenia (poprzez zwiększanie dawki lub wydłużenie czasu stosowania SSRI), (2) zmianę leku na inny SSRI, (3) zmianę na lek z innej grupy leków przeciwdepresyjnych, (4) zmianę na niefarmakologiczną interwencję.
Komparator	Placebo Którakolwiek terapia wymieniona jako interwencja w monoterapii Jakakolwiek niefarmakologiczna terapia Zmiana dawki lub czasu trwania tego samego leku z grupy SSRI/SNRI.		Taki wybór komparatorów umożliwi pośrednie oraz bezpośrednie porównania między interwencjami.
Język	Angielski		Ograniczenie nie powinno spowodować utraty istotnych danych.
Okres	Od 1980 roku		Leki z grup SSRI oraz SNRI nie były używane przed 1980 rokiem.
Punkty końcowe	kliniczne punkty końcowe		

Kryterium	Kryterium włączenia	Uzasadnienie
Dodatkowe kryteria włączenia dodane na potrzeby części II Analizy klinicznej		
Interwencja	Przynajmniej dwa z wymienionych produktów leczniczych: <ul style="list-style-type: none"> • wortiooksetyna, • sertralina, • agomelatyna, • wenlafaksyna. 	Brak uzasadnienia [przyp. analiz.]
Punkty końcowe	Skuteczność: remisja jest najbardziej pożądanym i znaczącym punktem końcowym w krótkoterminowej ocenie leczenia depresji. Tolerowalność: wybrano przerwanie badania z powodu zdarzeń niepożądanych jako punkt końcowy raportowany spójnie w badaniach klinicznych	Brak uzasadnienia [przyp. analiz.]

Zdaniem Agencji wątpliwości budzi uwzględnienie w kryteriach włączenia chorych z dystymią i depresją maskowaną – wnioskowane wskazanie nie obejmuje tych jednostek chorobowych, a ponadto wnioskodawca nie uzasadnił ich wyboru. Dodatkowo, podana w kryterium wyszukiwania linia leczenia, tj. „pacjenci z nieodpowiednią odpowiedzią na wcześniejsze terapie lekami z grupy SSRI lub SNRI”, nie jest precyzyjna i różni się od wskazanej we wniosku refundacyjnym.

Wyniki przeglądu badań klinicznych

W toku przeszukiwania baz danych odnaleziono 10 768 niepowtarzających się abstraktów. W wyniku ich przeglądu do dalszego etapu zakwalifikowano 785 abstraktów, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia. Ostatecznie, sformułowane kryteria włączenia spełniało 27 badań opublikowanych w 54 publikacjach.

Listę wszystkich wybranych badań z opisem interwencji, komparatora oraz liczbą uczestników badania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11. Lista badań włączona do szeroko określonego przeglądu systematycznego.

Badanie	N	Interwencja	Komparator	Dodatkowe publikacje
AK1102356 (GSK 2009)	325	bupropion SR 200-300 mg	placebo	-
(Benkert 1997)	86	paroksetyna 40 mg	paroksetyna 20 mg	-
(Birkenhager 2004)	58	fenelzyna 20-100 mg	tranylcypromina 20-100 mg	-
(Bondolfi 2006)	32	wenlafaksyna 75-150 mg	paroksetyna 40 mg	-
(Bose 2012)	484	duloksetyna 120 mg	escitalopram 40 mg	-
(Brecht 2011)	134	duloksetyna 120 mg	duloksetyna 120 mg	-
(Corya 2006)	119	wenlafaksyna 75-375 mg	fluoksetyna 20-40 mg	-
(Costa e Silva 1998)	97	wenlafaksyna 75-150 mg	fluoksetyna 20-40 mg	-
(Dornseif 1989)	371	fluoksetyna 60 mg	fluoksetyna 20 mg	-
(Ferreri 2001)	72	mianseryna 60 mg	fluoksetyna 20 mg	-
(Kasper 2007)	94 [^]	agomelatyna 25-50 mg	placebo	(Kasper 2013)
(Kasper 2010)	177 [^]	agomelatyna 25-50 mg	sertralina 50-100 mg	(Kasper 2013)
(Kornstein 2008)	255	duloksetyna 120 mg	duloksetyna 60 mg	-
(Lenox-Smith 2008)	406	wenlafaksyna ER 75-300 mg	citalopram 20-60 mg	-
(Licht 2002)	197	sertralina 100 mg	sertralina 200 mg	(Licht 2001)
(Nakajima 2011)	41	sertralina 50-100 mg	paroksetyna 10-40 mg	(Nakajima 2009)
(Perahia 2009)	368	duloksetyna 60-120	duloksetyna 60-120	(Perahia 2008)
REVIVE study (Montgomery 2014)	501	wenlafaksyna 10-20 mg	agomelatyna 25-50 mg	(Haggstrom 2013b; Haggstrom 2013a)
(Romera 2012a)	566	duloksetyna 60-120 mg	escitalopram 10-20 mg	(Menchon 2011; Romera 2011; Romera 2012b)
(Rosso 2012)	49	bupropion 150-300 mg	duloksetyna 60-120 mg	-
(Ruhe 2009)	60	paroksetyna 30-50 mg	paroksetyna 20 mg	(Mocking 2014; Ruhe 2012)

Badanie	N	Interwencja	Komparator	Dodatkowe publikacje
(Schweizer 1990)	77	fluoksetyna 60 mg	fluoksetyna 20 mg	-
(Schweizer 2001)	75	sertralina 150 mg	sertralina 50 mg	-
(Souery 2011)	34	dezypramina 150-200 mg	citalopram 40 mg	-
STAR*D study (Rush 2006a)	789	bupropion 150-400 mg	sertralina 50-200 mg wenlafaksyna 37.5-375 mg terapia poznawcza	(Boren 2007; Fava 2008; Gaynes 2011; Gaynes 2009; Haley 2013; Katz 2012; Kennedy 2006; Perlis 2012; Rush 2008; Rush 2009; Rush 2006b; Thase 2007; Trivedi 2007; Trivedi 2013; Warden 2009; Zifra 2007)
(Suri 2000)	30	fluoksetyna 40 mg	sertralina 100 mg sertralina 200 mg	-
(Thase 2006)	232	wenlafaksyna 309 mg	wenlafaksyna 148 mg	-

[^]Dane z analizy post-hoc (Kasper 2013) dla subpopulacji wcześniej leczonej.

Kryteria włączenia badań w niniejszej analizie

Na podstawie strategii wyszukiwania wnioskodawcy możliwe było utworzenie dużej sieci łączącej poszczególne badania i umożliwiającej porównania między nimi. Sieć ta obejmowała jednak leki, które nie są komparatorami w niniejszej analizie. Z tego powodu na wyselekcjonowane w ramach pierwotnego przeglądu systematycznego badania nałożono dodatkowe kryterium włączenia: w badaniu pacjenci musieli stosować przynajmniej dwa z wymienionych produktów leczniczych:

- wortiooksetyna,
- sertralina,
- agomelatyna,
- wenlafaksyna.

Kryterium to nałożono, aby nie rozbudowywać sieci o długie połączenia, wykorzystujące na ścieżce także leki niebędące komparatorami, które to ścieżki charakteryzowałyby się dużym błędem wynikającym z wielu łączonych porównań bezpośrednich. Należy jednak podkreślić, że gdyby przyjąć jako kryterium możliwość porównania tych leków ze względu na rozpatrywane (pokrywające się) w badaniach punkty końcowe, wówczas uzyskano by takie same wyniki.

W wyniku zastosowania tego kryterium liczba włączonych badań zmniejszyła się do trzech (22 publikacje).

Tabela 12. Lista badań ostatecznie włączona do analizy.

Badanie	N	Interwencja	Komparator	Dodatkowe publikacje
(Kasper 2010)	177 [^]	agomelatyna 25-50 mg	sertralina 50-100 mg	(Kasper 2013)
REVIVE study (Montgomery 2014)	501	wenlafaksyna 10-20 mg	agomelatyna 25-50 mg	(Haggstrom 2013b; Haggstrom 2013a)
STAR*D study (Rush 2006a)	789	bupropion 150-400 mg	sertralina 50-200 mg wenlafaksyna 37.5-375 mg terapia poznawcza	(Boren 2007; Fava 2008; Gaynes 2011; Gaynes 2009; Haley 2013; Katz 2012; Kennedy 2006; Perlis 2012; Rush 2008; Rush 2009; Rush 2006b; Thase 2007; Trivedi 2007; Trivedi 2013; Warden 2009; Zifra 2007)

[^]Dane z analizy post-hoc (Kasper 2013) dla subpopulacji wcześniej leczonej.

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 3 badania pierwotne z randomizacją, w tym badanie REVIVE porównujące wortiooksetynę z agomelatyną, badanie Kasper 2013 porównujące agomelatynę z sertralina i badanie STAR*D porównujące sertralina z wenlafaksyną.

Dowody naukowe skuteczności klinicznej, przedstawione w analizie wnioskodawcy pochodzą z badań REVIVE, Kasper 2013 i STAR*D na podstawie których dokonano porównań pośrednich między wortiooksetyną a sertralina i wenlafaksyną.

Tabela 13. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
REVIVE <u>Źródło finansowania:</u> H. Lundbeck A/S	<u>Badanie wieloośrodkowe:</u> 74 ośrodków w 14 krajach (Austria, Belgia, Bułgaria, Czechy, Estonia, Niemcy, Włochy, Litwa, Polska, Rumunia, Rosja, Hiszpania, Szwecja, Wielka Brytania) wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby <u>Typ:</u> II A <u>Okres obserwacji:</u> 8 i 12 tyg. <u>Hipoteza:</u> <i>non-inferiority</i>	<u>interwencja:</u> wertioksetyna 10-20 mg/dzień, N=255 <u>komparator:</u> agomelatyna 25-50 mg/dzień, N=246	<u>Kryteria włączenia:</u> pierwszy lub kolejny duży epizod depresyjny wg kryteriów DSM-IV-TR trwający <12 miesięcy; wiek 18-75 lat; całkowity wynik na skali MADRS ≥ 22 i ocena ≥ 3 w pytaniu 1; objawy depresji pomimo monoterapii trwającej ≥ 6 tyg.; chęć zmiany terapii ze względu na niesatysfakcjonującą odp.na leczenie <u>Kryteria wykluczenia:</u> brak odpowiedzi na agomelatynę; wcześniejsze leczenie WOR; obecne zaburzenia kliniczne z osi I w klasyfikacji DSM-IV-TR inne niż fobie społeczne i zespół lęku uogólnionego; epizod manii lub hipomanii obecnie lub w przeszłości; schizofrenia lub inne zaburzenie psychiatryczne, upośledzenie umysłowe; zaburzenia psych. spowodowane uszkodzeniem i dysfunkcją mózgu lub chorobą somatyczną; uzależnienie od substancji czynnej w ciągu 2 lat przed rozpoczęciem badania; zaburzenia neurologiczne obecne lub w przeszłości; choroba neurodegeneracyjna lub jakiegokolwiek zaburzenia osobowości mogące wpływać na przebieg badania (oś II w klasyfikacji DSM-IV-TR); wysokie ryzyko samobójstwa; ocena ≥ 5 pytania nr 10 na skali MADRS (myśli samobójcze); pacjenci będący w trakcie terapii behawioralnej, poznawczej lub systematycznej psychoterapii; ciąża lub karmienie piersią; przyjmowanie w ciągu 2 tyg. do rozpoczęcia badania lub w jego trakcie: odwracalnych lub nieodwracalnych inhibitorów MAO, SSRI (fluoksetyny w ciągu 5 tyg.); SNRI; trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych; psychoaktywnych środków ziołowych; leków stosowanych uzupełniająco w leczeniu depresji lub innych leków przeciwdepresyjnych, doustnych leków przeciwpsychotycznych, przeciwmaniakalnych, antagonistów dopaminy, anksjolitycznych (w tym benzodiazepin), przeciwdrgawkowych, agonistów serotoninergergicznych, narkotycznych leków przeciwbólowych, leków na kaszel, leków, doustnych antykoagulantów, sterydów, cisaprydu, antybiotyków makrolidowych, leków przeciwgrzybiczych, wszystkich leków przeciwzapalnych, przeciwko migrenie, pseudoefedryny, leków hipolipemizujących, insuliny (epizodyczne stosowanie); stosowanie ryfampicyny i ciprofloksyny; stosowanie zolpidemu, zopiklonu i zaleplonu na bezsenność było dopuszczalne (maksymalnie 2 dni w tyg. i nie w noc poprzedzającą wizytę) <u>Liczebność populacji:</u> 501	<u>Pierwszorzędowy:</u> zmiana na skali MADRS po 8 tygodniach leczenia <u>Drugorzędowe:</u> zmiana na skali MADRS po 12 tygodniach; zmiana wyników HAMA, CGI-S, CGI-I, SDS, EQ-5D; zmiana wyników kwestionariusza WLQ i na skali DFFS; <u>Bezpieczeństwo:</u> bezpieczeństwo
Kasper 2013 <u>Źródło finansowania:</u> Servier (Courbevoie, France)	<u>Badanie wieloośrodkowe:</u> 37 ośrodków (Francja, Niemcy, Austria, Hiszpania, Włochy, Polska) analiza <i>post hoc</i> wieloośrodkowe go, międzynarodowe badania klinicznego z randomizacją, metodą podwójnie ślepej próby <u>Typ:</u> II A <u>Okres obserwacji:</u> 6 tyg. <u>Hipoteza:</u> bd	<u>interwencja:</u> agomelatyna 25-50mg/dzień, N=154 (uprzednio leczeni: N=80) <u>komparator:</u> sertralina 50-100 mg/dzień, N=159 (uprzednio leczeni: N=96)	<u>Kryteria włączenia:</u> kobiety i mężczyźni w wieku od 18 do 60 lat; zdiagnozowane duże zaburzenia depresyjne (pojedyncze lub nawracające) o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu zgodnie z kryteriami DSM-IV-TR, potwierdzone przez M.I.N.I., z wynikiem ≥ 22 pkt na skali HDRS i oceną ≥ 3 w pytaniu 5. i 6.; w przypadku analizowanej podgrupy pacjentów: stosowanie leków przeciwdepresyjnych przynajmniej raz w ciągu roku przed włączeniem do badania <u>Kryteria wykluczenia:</u> sezonowość, funkcje psychiatryczne lub objawy katatoniczne, depresja poporodowa i bieżący epizod trwający mniej niż 4 tyg.; wysokie ryzyko samobójstwa lub przeżyta próba samobójcza w ciągu 6 mc-y (wynik >2 na skali HRDS dla pytania 3.); zaburzenia dwubiegunowe; objawy lękowe: lęk napadowy, zaburzenia obsesyjno-kompulsywne, zespół stresu pourazowego, ostre zaburzenia stresowe; nadużywanie narkotyków lub uzależnienie w ciągu ostatnich 12 mc-y; depresja odporna na leki przeciwdepresyjne w wywiadzie; wcześniejsza terapia elektrowstrząsami lub formalna psychoterapia w ciągu 3 mc-y; terapia światłem rozpoczęta w ciągu 2 tyg.; pacjenci z pozytywnym wynikiem bezdechu sennego i zespołu niespokojnych nóg w trakcie badania przesiewowego; pacjenci z zaburzeniami neurologicznymi (demencja, drgawki, udar); otyłość z upośledzeniem czynności; poważna lub nieustabilizowana choroba organiczna (nowotwór, choroby układu krążenia lub płuc, niekontrolowana cukrzyca typu 1 lub 2) <u>Liczebność populacji:</u> 313 (w tym 177* uprzednio leczonych lekami przeciwdepresyjnymi)	<u>Pierwszorzędowy:</u> zmiana na skali HAMD-17 po 6 tygodniach leczenia <u>Drugorzędowe:</u> zmiana na skali CGI-I, <u>Bezpieczeństwo:</u> zdarzenia niepożądane
STAR*D <u>Źródło</u>	<u>Badanie wieloośrodkowe:</u>	<u>interwencja:</u> sertralina	<u>Kryteria włączenia:</u> wiek od 18 do 75 lat; pacjenci z niepsychotycznym dużym	<u>Pierwszorzędowy:</u> zmiana na skali

leczenie dużych epizodów depresyjnych

finansowania: National Institute of Mental Health (kontrakt N01MH90003, University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas)	41 ośrodków w USA wielostopniowe, prospektywne badanie RCT, bez zaślepienia Typ: II B Okres obserwacji: 14 tyg. Hipoteza: bd	50-200 mg/dzień, N=238 komparator: wenlafaksyn a 37,5-375 mg/dzień, N=250	epizodem depresyjnym zgodnie z kryteriami DSM-IV (potwierdzone checklistą DSM-IV przez koordynatora badania); pacjenci leczeni citalopramem Kryteria wykluczenia: ciąża; okres karmienia; zaburzenia dwubiegunowe; pacjenci z pierwotną diagnozą zaburzeń obsesyjno-konwulsyjnych lub z zaburzeniami odżywiania; substancji wymagających detoksykacji; pacjenci po próbie samobójczej wymagający natychmiastowej hospitalizacji Liczebność populacji: 1439 (w tym 488 leczonych rozważanymi terapiami po niepowodzeniu terapią citalopramem)	HAMD-17 po 12 tygodniach leczenia Drugorzędowe: zmiana na skali QIDS-SR-16, przerwanie badania, Bezpieczeństwo: bezpieczeństwo, czas do wystąpienia remisji, czas do uzyskania odpowiedzi
---	--	--	--	--

* brak informacji o przypisaniu do grupy jednego pacjenta

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W niniejszym rozdziale opisano jedynie badania włączone do analizy klinicznej dla populacji docelowej, czyli z części II analizy klinicznej wnioskodawcy.

Wszystkie włączone badania to badania z randomizacją i grupą kontrolną, w dwóch z nich (Kasper 2013 i REVIVE) zastosowano metodę podwójnego zaślepienia.

W badaniu REVIVE testowano hipotezę *non-inferiority*, natomiast w pozostałych badaniach nie podano informacji o testowanych hipotezach.

W badaniu STAR*D wyniki oceniano po 14 tygodniach, podczas gdy w badaniu Kasper 2013 po 6 tygodniach, a w badaniu REVIVE po 8 tygodniach (pierwszorzędowy punkt końcowy – odsetek pacjentów osiągających remisję) i 12 tygodniach (odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu AE). Remisję w badaniu REVIVE mierzono przy pomocy skali MADRS, zaś w pozostałych badaniach przy użyciu skali HAMD-17.

Należy nadmienić, iż włączone badanie REVIVE nie obejmuje pacjentów przyjmujących wortiooksetynę w 3 linii tj. we wskazaniu wnioskowanym.

W analizie wnioskodawcy, w skali Jadad oceniono jedynie badanie REVIVE, dwa pozostałe badania ocenione zostały przez analityków Agencji.

Tabela 14. Ocena jakości badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego: według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów

Badanie	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Odsetek pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	Podtyp badania wg Wytucznych AOTM	Typ analizy
Montgomery 2014 (REVIVE)	2	2	1	5	23,1%	IIA	APTS* mITT – FAS**
STAR*D	2	0	1	3	22,37% (w czasie terapii lekowej drugiego wyboru)	IIB	bd
Kasper 2013	2	2	1	5	16,29%	IIA	AAS*** FAS****

* analiza bezpieczeństwa – APTS – populacja obejmująca wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku

** analiza skuteczności – FAS – wszyscy pacjenci z populacji APTS, którzy mieli co najmniej jedną ocenę MADRS przed i po rozpoczęciu badania

*** analiza punktów końcowych związanych z zaburzeniami snu – AAS – populacja obejmująca wszystkich randomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, mieli 1 wiarygodny wynik na początku badania oraz co najmniej 1 wiarygodny wynik w trakcie trwania badania aktygrafii (w tej populacji badano punkty końcowe związane z zaburzeniami snu)

**** pozostałe punkty końcowe – FAS – populacja obejmująca wszystkich randomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku, i którzy mieli co najmniej 1 ocenę skuteczności (inną niż aktygrafia) w ciągu 6 tyg. leczenia

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

W niniejszym rozdziale opisano jedynie badania włączone do analizy klinicznej dla populacji docelowej, czyli z części II analizy klinicznej wnioskodawcy.

W części II analizy klinicznej wnioskodawcy nie przeprowadzono metaanalizy – włączono tam tylko po jednym badaniu dla każdej z analizowanych interwencji.

Wyniki badań (dane dot. liczby pacjentów, wartości średnich, odchylenia standardowego) prezentowano za pierwotnymi publikacjami w tabelach lub omówiono w tekście.

Wyniki badań porównano ze sobą pośrednio za pomocą metody Buchera, w postaci miary bezwzględnej redukcji ryzyka. Pośrednią wielkość efektu wraz z jej wariancją wyznaczono w następujący sposób:

$$\hat{\theta}_{AC} = \hat{\theta}_{AB} - \hat{\theta}_{CB}$$

$$\text{var}(\hat{\theta}_{AC}) = \text{var}(\hat{\theta}_{AB}) + \text{var}(\hat{\theta}_{CB})$$

gdzie $\hat{\theta}$ jest różnicą ryzyka między lekami.

Metoda Buchera może być stosowana zarówno do miar bezwzględnych, jak i względnych (np. ilorazu szans). W oszacowaniu wnioskodawcy przyjęto jednak podejście oparte na miarach bezwzględnych, gdyż wyniki uzyskane w oparciu o miary względne wypadły na niekorzyść komparatorów w odniesieniu do punktu końcowego związanego z bezpieczeństwem (wyniki dla remisji były porównywalne przy wykorzystaniu obu podejść). W aneksie 12 AKL wnioskodawcy zestawiono wyniki uzyskane z użyciem miar względnych i bezwzględnych.

Na podstawie odnalezionych badań możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego wortiooksetyny z sertralina oraz wenlafaksyna w populacji po niepowodzeniu wcześniejszej terapii lekami przeciwdepresyjnymi.



Rysunek 1. Schemat porównania pośredniego wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej wg wnioskodawcy:

- mała liczba badań przeprowadzonych w populacji pacjentów po nieskutecznej terapii lekami przeciwdepresyjnymi. Dla przedmiotowego produktu leczniczego dostępne jest tylko jedno bezpośrednie porównanie z agomelatyną (rekomendowana przez Prezesa AOTMiT, ale obecnie nier refundowana w Polsce) w populacji po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia (jednym lekiem, więc de facto jest to populacja zbliżona do docelowej, ale nie identyczna). Dodatkowo, porównanie bezpośrednio wortiooksetyny z wenlafaksyną w populacji szerszej zdefiniowanej jest także możliwe tylko na podstawie jednego badania, przeprowadzonego wśród Azjatów.
- w odniesieniu do przeprowadzonego porównania pośredniego jako ograniczenie należy potraktować fakt, że badanie Kasper 2013 jest analizą *post-hoc* randomizowanego badania klinicznego w subpopulacji pacjentów wcześniej leczonych. Wykorzystanie tego badania było jednak niezbędne w świetle braku innych dowodów naukowych. Dodatkowo badanie to dotyczy populacji zdefiniowanej jako pacjenci, którzy stosowali leki przeciwdepresyjne w roku poprzedzającym włączenie do badania – oznacza to, że jest to populacja nieco szerszej określona niż w przypadku dwóch pozostałych badań (REVIVE i STAR*D). Ostatnim zidentyfikowanym ograniczeniem jest fakt, że badanie STAR*D różni się pod kątem charakterystyki populacji wejściowej od badania REVIVE i Kasper 2013, niemniej jednak nie powinno mieć to dużego wpływu na wyniki porównania pośredniego.

Inne ograniczenia zidentyfikowane przez Agencję:

- ograniczeniem analizy wnioskodawcy jest brak przedstawienia badań dotyczących wnioskowanej linii leczenia. Badania REVIVE, Kasper 2013 i STAR*D dotyczyły pacjentów leczonych wcześniej jednym lekiem, w badaniu Kasper 2013 oporność na leczenie, definiowana jako brak odpowiedzi na leczenie co najmniej dwoma lekami przeciwdepresyjnymi, była kryterium wyłączenia z badania,
- zastosowanie różnorodnych skal w ocenie remisji w badaniach,
- w przypadku badań REVIVE oraz STAR*D odsetek pacjentów osiągających remisję podano w publikacji. Niestety, w badaniu Kasper 2013 nie zamieszczono informacji odnośnie odsetka pacjentów osiągających remisję. W celu wyznaczenia wartości tego punktu końcowego wnioskodawca przyjął pewne założenia – **szczegóły s. 281 AKL wnioskodawcy**,

- mała ilość prezentowanych wyników, a w analizie skuteczności ograniczono się tylko do prezentacji punktu końcowego związanego z remisją.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Analiza skuteczności wertioksetyny

Wnioskowane wskazanie dotyczy leczenia dużych epizodów depresyjnych u dorosłych, u których w leczeniu bieżącego epizodu (po okresie 6 tyg. leczenia) nie uzyskano poprawy mimo zastosowania zarówno leku z grupy SSRI, jak i leku z grupy SNRI. W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki z części II analizy klinicznej wnioskodawcy ponieważ wyniki zamieszczone w I części analizy wnioskodawcy dotyczą szerokiej populacji pacjentów leczonych wertioksetyną.

W analizie wnioskodawcy wertioksetyna została porównana do wenlafaksyny i sertraliny. Porównania są porównaniami pośrednimi i dotyczą populacji szerszej niż wnioskowana.

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono **przez pogrubienie**.

Tabela 15. Odsetek pacjentów z remisją – wyniki badań pierwotnych

Badanie		Wertioksetyna	Agomelatyna	Sertralina	Wenlafaksyna
REVIVE	%, N	40,5% (N=252)	29,5% (N=241)		
	Różnica vs wertioksetyna		-11,0 p.p.		
	CI 95%		[-19,4; -2,6]		
Kasper 2013	%, N		27,9% (N=80)	24,5% (N=96)	
	Różnica vs. agomelatyna			-3,4 p.p.	
	CI 95%			[-16,4; 9,7]	
STAR*D	%, N			17,6% (N=238)	24,8% (N=250)
	Różnica vs. sertralina				+7,2 p.p.
	CI 95%				[0; 14,4]

Tabela 16. Odsetki pacjentów z remisją: porównanie pośrednie vs dane wejściowe

Lek	Porównanie pośrednie	Dane wejściowe
wertioksetyna	40,5%	40,5% (REVIVE)
agomelatyna	29,5%	29,5% (REVIVE) 27,9% (Kasper 2013)
sertralina	26,1%	17,6% (STAR*D) 24,5% (Kasper 2013)
wenlafaksyna	33,3%	24,8% (STAR*D)

Tabela 17. Porównania pośrednie - odsetek pacjentów z remisją

	Wertioksetyna	Agomelatyna	Sertralina	Wenlafaksyna
Skorygowane porównanie pośrednie: sertralina vs wertioksetyna (poprzez badania REVIVE i Kasper 2013)				
Odsetek pacjentów z remisją	40,5%		26,1%	
vs wertioksetyna			-14,4 p.p.	
CI 95%			[-29,9; 1,1]	
Skorygowane porównanie pośrednie: wenlafaksyna vs wertioksetyna (poprzez badania REVIVE, Kasper 2013 i STAR*D)				
Odsetek pacjentów z remisją	40,5%			33,3%
Różnica vs wertioksetyna				-7,2 p.p.
CI 95%				[-24,3; 9,9]

Wyniki porównania pośredniego wertioksetyny z komparatorami dotyczącego odsetka pacjentów z remisją nie były istotne statystycznie.

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa wertioksetyny

W analizie wnioskodawcy wertioksetyna została porównana do wenlafaksyny. Porównania są porównaniami pośrednimi i dotyczą populacji szerszej niż wnioskowana.

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono **przez pogrubienie**.

Tabela 18. Odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu AE – wyniki badań pierwotnych

Badanie		Wortiooksetyna	Agomelatyna	Sertralina	Wenlafaksyna
REVIVE	%, N	5,9% (N=253)	9,5% (N=242)		
	Różnica vs. wortiooksetyna		3,60 p.p.		
	CI 95%		[-1,1; 8,3]		
Kasper 2013	%, N		3,7% (N=80)	12,2% (N=96)	
	Różnica vs. agomelatyna			8.50 p.p.	
	CI 95%			[0,8; 16,2]	
STAR*D	%, N			21,0% (N=238)	21,2% (N=250)
	Różnica vs. sertralina				0,20 p.p.
	CI 95%				[-7,0; 7,4]

Tabela 19. Odsetki pacjentów przerywających leczenie z powodu AE: porównanie pośrednie vs dane wejściowe

Lek	Porównanie pośrednie	Dane wejściowe
wortiooksetyna	5,9%	5,9% (REVIVE)
agomelatyna	9,5%	9,5% (REVIVE) 3,7% (Kasper 2013)
sertralina	18,0%	21% (STAR*D) 12,2% (Kasper 2013)
wenlafaksyna	18,2%	21,2% (STAR*D)

Tabela 20. Porównania pośrednie - odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu AE

	Wortiooksetyna	Agomelatyna	Sertralina	Wenlafaksyna
Skorygowane porównanie pośrednie: sertralina vs wortiooksetyna (poprzez badania REVIVE i Kasper 2013)				
Odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu AE	5,9%		18,0%	
Różnica vs wortiooksetyna			12,1 p.p.	
CI 95%			[3,1; 21,1]	
Skorygowane porównanie pośrednie: wenlafaksyna vs wortiooksetyna (poprzez badania REVIVE, Kasper 2013 i STAR*D)				
Odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu AE	5,9%			18,2%
Różnica vs wortiooksetyna				12,3 p.p.
CI 95%				[0,8; 23,8]

Wyniki porównania pośredniego wortiooksetyny z komparatorami dotyczącego odsetka osób przerywających leczenie wskazują na przewagę wnioskowanej technologii w porównaniu z sertralina i wenlafaksyna. Wśród osób przyjmujących wortiooksetynę odsetek przerywających leczenie był niższy.

Według ChPL dla leku Brintellix u pacjentów przyjmujących wortiooksetynę **bardzo często** ($\geq 1/10$) występowały: nudności, **często** ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) występowały: zmniejszony apetyt, nietypowe sny, zwroty głowy, biegunka, zaparcie, wymioty, uogólniony świąd, **niezbyt często** ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): zaczerwienienie twarzy, nocne poty; **częstość nieznana** (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych): zespół serotoninowy.

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Wnioskodawca w II części analizy w wynikach dotyczących bezpieczeństwa stosowania wortiooksetyny przedstawił jedynie wyniki porównania odsetka pacjentów przerywających leczenie z powodu AE. W związku z tym, w dodatkowej analizie bezpieczeństwa zdecydowano się zamieścić wyniki analizy bezpieczeństwa z badania REVIVE dla wortiooksetyny w porównaniu z agomelatyną.

Tabela 21. Bezpieczeństwo leczenia na podstawie badania REVIVE, dawka 10-20 mg, okres obserwacji 12 tygodni

Badanie	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
	WOR	AGO	OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
Zdarzenia niepożądane ogółem	137/253 (54,2%)	127/242 (52,5%)	1,07 (0,75; 1,52)	0,71	1,67 (-7,12; 10,46)	0,71	59,85 NNH (9,56 NNH; 14,04 NNT)
Ciężkie zdarzenia niepożądane	3/253 (1,2%)	4/242 (1,7%)	0,71 (0,16; 3,22)	0,66	-0,47 (-2,56; 1,62)	0,66	214,08 NNT (61,70 NNH; 39,14 NNT)
Odsetek pacjentów, którzy przerwali badanie	53/253 (20,9%)	63/242 (26,0%)	0,75 (0,50; 1,14)	0,18	-5,08 (-12,55; 2,38)	0,18	19,67 NNT (42,02 NNH; 7,97 NNT)
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	14/253 (5,5%)	20/242 (8,3%)	0,65 (0,32; 1,32)	0,23	-2,73 (-7,20; 1,74)	0,23	36,62 NNT (57,53 NNH; 13,89 NNT)
	15/253 (5,9%)*	23/242 (9,5%)*	0,60 (0,31; 1,18)	0,14	-3,58 (-8,28; 1,13)	0,14	27,97 NNT (88,64 NNH; 12,08 NNT)
Zgony	0/253 (0,0%)	0/242 (0,0%)	-	-	0,00 (-0,79; 0,79)	1,00	N.A. NNH (126,82 NNH; 126,82 NNT)
Zdarzenia niepożądane związane z samobójstwem	0/253 (0,0%)	0/242 (0,0%)	-	-	0,00 (-0,79; 0,79)	1,00	N.A. NNH (126,82 NNH; 126,82 NNT)
Myśli samobójcze	0/253 (0,0%)	0/242 (0,0%)	-	-	0,00 (-0,79; 0,79)	1,00	N.A. NNH (126,82 NNH; 126,82 NNT)
Ciężkie nasilenie depresji	1/253 (0,4%)	0/242 (0,0%)	2,88 (0,12; 71,07)	0,52	0,40 (-0,71; 1,50)	0,48	253,00 NNH (66,83 NNH; 141,67 NNT)
Mdłości	41/253 (16,2%)	22/242 (9,1%)	1,93 (1,11; 3,36)	0,02	7,11 (1,31; 12,92)	0,02	14,06 NNH (7,74; 76,56) NNH
Ból głowy	26/253 (10,3%)	32/242 (13,2%)	0,75 (0,43; 1,30)	0,31	-2,95 (-8,62; 2,73)	0,31	33,94 NNT (36,64 NNH; 11,60 NNT)
Zawroty głowy	18/253 (7,1%)	28/242 (11,6%)	0,59 (0,31; 1,09)	0,09	-4,46 (-9,58; 0,67)	0,09	22,44 NNT (149,16 NNH; 10,44 NNT)
Senność	10/253 (4,0%)	19/242 (7,9%)	0,48 (0,22; 1,06)	0,07	-3,90 (-8,05; 0,25)	0,07	25,65 NNT (392,85 NNH; 12,42 NNT)
Zdarzenia niepożądane związane z funkcjami seksualnymi	1/253 (0,4%)	0/242 (0,0%)	2,88 (0,12; 71,07)	0,52	0,40 (-0,71; 1,50)	0,48	253,00 NNH (66,83 NNH; 141,67 NNT)

Informacje z analizy wnioskodawcy zaktualizowane przez analityka Agencji

Poszukiwano informacji na temat bezpieczeństwa skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne pochodzące ze stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (ang. *Food and Drug Administration*, FDA). Przeszukano również stronę internetową DrugLib.com.

Poszukiwano informacji dla substancji czynnej (wertioksetyna) bez względu na formę podania. Wyniki przeszukania przedstawiono poniżej.

URPL

Na stronie Urzędu do spraw Rejestracji Produktów Leczniczych i Biobójczych nie zidentyfikowano doniesień dotyczących bezpieczeństwa zastosowania wertioksetyny, skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne.

EMA/ EudraVigilance

Informacje na temat bezpieczeństwa wertioksetyny odnaleziono w europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Na ww. stronie internetowej można przeglądać dane dotyczące zgłoszeń podejrzenia wystąpienia działań ubocznych zwanych także działaniami niepożądanymi leków/reakcjami polekowymi dla leków dopuszczonych do obrotu w Europejskim Obszarze Gospodarczym (EOG). Są to dane przedstawione w tak zwanym raporcie internetowym. Zgodnie z danymi do maja 2015 roku odnotowano ogółem 228 doniesień o zdarzeniach niepożądanych dla produktu Brintellix. Lek Brintellix jest również objęty dodatkowym monitorowaniem.

FDA/MedWatch

Na stronie FDA zidentyfikowano jedno ostrzeżenie. Podczas leczenia ciężkich epizodów depresji lekami przeciwdepresyjnymi m.in. wertioksetyną istnieje ryzyko wystąpienia jaskry z zamkniętym kątem przesączania.

DrugLib

Na stronie DrugLib nie odnaleziono informacji dotyczących zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu Brintellix.

W dniu 10.06.2015 r., analityk Agencji przeprowadził wyszukiwanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Brintellix na stronach internetowych ww instytucji, jednak nie odnalazł żadnych dodatkowych informacji.

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Wnioskodawca w analizie skuteczności klinicznej wykorzystał porównania pośrednie wertioksetyny z wenlafaksyną i sertralina. Wszystkie włączone badania to badania z randomizacją i grupą kontrolną, w dwóch z nich (Kasper 2013 i REVIVE) zastosowano metodę podwójnego zaślepienia.

W badaniu REVIVE testowano hipotezę *non-inferiority*, natomiast w pozostałych badaniach nie podano informacji o testowanych hipotezach. W badaniu STAR*D wyniki oceniano po 14 tygodniach, podczas gdy w badaniu Kasper 2013 po 6 tygodniach, a w badaniu REVIVE po 8 tygodniach (pierwszorzędowy punkt końcowy – odsetek pacjentów osiągających remisję) i 12 tygodniach (odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu AE). Remisję w badaniu REVIVE mierzono przy pomocy skali MADRS, zaś w pozostałych badaniach przy użyciu skali HAMD-17.

Należy nadmienić, iż włączone badanie REVIVE nie obejmuje pacjentów przyjmujących wertioksetynę w 3 linii tj. we wskazaniu wnioskowanym.

Badania REVIVE i Kasper 2013 uzyskały 5 punktów w skali Jadad, a badanie STAR*D 3 punkty.

W analizie wnioskodawcy wertioksetyna została porównana do wenlafaksyny i sertraliny. Porównania są porównaniami pośrednimi i dotyczą populacji szerszej niż wnioskowana. Ograniczeniem analizy wnioskodawcy jest brak przedstawienia badań dotyczących wnioskowanej linii leczenia. Badania REVIVE, Kasper 2013 i STAR*D dotyczyły pacjentów leczonych wcześniej jednym lekiem, w badaniu Kasper 2013 oporność na leczenie, definiowana jako brak odpowiedzi na leczenie co najmniej dwoma lekami przeciwdepresyjnymi, była kryterium wyłączenia z badania.

Analiza skuteczności

Wyniki porównania pośredniego wertioksetyny z komparatorami dotyczącego odsetka pacjentów z remisją nie były istotne statystycznie.

Analiza bezpieczeństwa

Wyniki porównania pośredniego wertioksetyny z komparatorami dotyczącego odsetka osób przerywających leczenie wskazują na przewagę wnioskowanej technologii w porównaniu z sertralina i wenlafaksyną. Wśród osób przyjmujących wertioksetynę odsetek przerywających leczenie był niższy.

Według ChPL dla leku Brintellix u pacjentów przyjmujących wertioksetynę **bardzo często** ($\geq 1/10$) występowały: nudności, **często** ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) występowały: zmniejszony apetyt, nietypowe sny, zwroty głowy, biegunka, zaparcie, wymioty, uogólniony świąd, **niezbyt często** ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): zaczerwienienie twarzy, nocne poty; **częstość nieznana** (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych): zespół serotoninowy.

4. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji i jeśli nie wskazano inaczej, są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Nie odnaleziono analiz ekonomicznych dotyczących stosowania wertioksetyny we wnioskowanym wskazaniu.

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Zgodnie z deklaracją wnioskodawcy celem analizy jest ocena kosztowej efektywności stosowania wertioksetyny w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych, u których w leczeniu bieżącego epizodu (po okresie 6 tyg. leczenia) nie uzyskano poprawy mimo zastosowania zarówno leku z grupy SSRI, jak i leku z grupy SNRI.

Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności.

Porównywane interwencje

Wertioksetyna (Brintellix) vs. sertralina, wertioksetyna (Brintellix) vs. wenlafaksyna, wertioksetyna (Brintellix) vs. agomelatyna (Valdoxan).

Perspektywa

NFZ i wspólna (NFZ + pacjenta).

Horyzont czasowy

Jeden rok.

Dyskontowanie

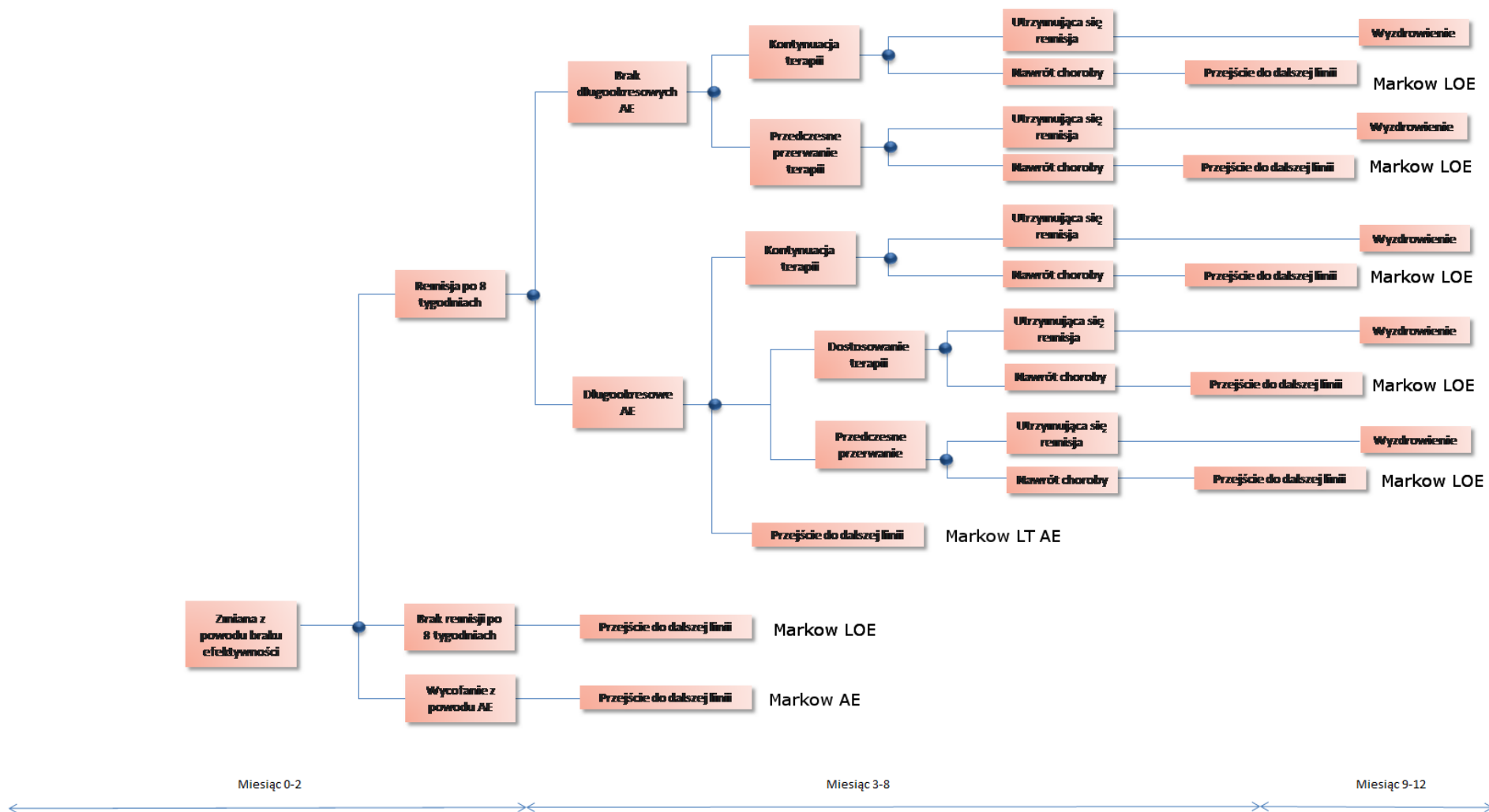
Nie dotyczy z uwagi na roczny horyzont czasowy.

Koszty

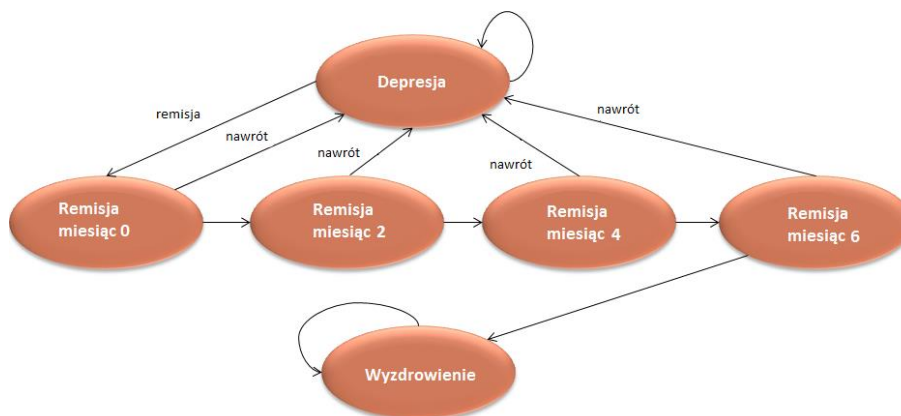
Uwzględniono koszty substancji czynnych, koszty stanów zdrowia (faza ostra i przewlekła) i koszty zdarzeń niepożądanych.

Model

Wnioskodawca przedstawił model stanowiący połączenie drzewa decyzyjnego (część I, obejmuje stosowanie leku/komparatora) i trzech modeli Markowa (część II, po przejściu do kolejnej linii leczenia z powodu braku skuteczności, krótkookresowych AE lub długookresowych AE). Model przygotowano w programie MS Excel. Wielkość efektu klinicznego na podstawie badań REVIVE (porównanie bezpośrednie vs. agomelatyna), KASPER 2013 (porównanie pośrednie vs. sertralina) i STAR*D (porównanie pośrednie vs. wenlafaksyna). Użyteczności za badaniem REVIVE, Sobocki 2007 i Sullivan 2004. Koszty na podstawie obwieszczenia MZ ws. wykazu leków refundowanych, wycen świadczeń NFZ oraz ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych. Wnioskodawca wykonał walidację wewnętrzną modelu. Analiza wrażliwości deterministyczna i probabilistyczna.



Rysunek 2. Schemat modelu wnioskodawcy – część I, drzewo decyzyjne



Rysunek 3. Schemat modelu wnioskodawcy – część II, model Markowa

Tabela 22. Wartości parametrów związanych ze skutecznością

Prawdopodobieństwo	Terapia	Wartość	Źródło
Remisja po ośmiu tygodniach	wortiooksetyna	40,5%	Montgomery 2014
	agomelatyna	29,5%	Montgomery 2014
	sertralina	26,1%	porównanie pośrednie na podstawie Kasper 2013
	wenlafaksyna	33,3%	porównanie pośrednie na podstawie Rush 2006
	terapia w ramach III linii	13,7%	Rush 2006
	terapia w kolejnych liniach	13%	Rush 2006
Nawrót choroby w fazie podtrzymującej	aktywna terapia	14,2%	Limosin 2004
	brak leczenia (przedwczesne przerwanie terapii między 2. a 8. miesiącem)	24,8%	Rush 2006
	terapia w ramach III linii	25,0%	Rush 2006
	terapia w kolejnych liniach	42,6%	Rush 2006

Tabela 23. Wyniki ankiety dotyczące odsetka pacjentów w fazie podtrzymującej

Brak zdarzeń niepożądanych w fazie podtrzymującej	
Kontynuacja terapii przez 6 m-cy	
Przedwczesne przerwanie terapii	
Zdarzenia niepożądane w fazie podtrzymującej	
Kontynuacja terapii	
Modyfikacja terapii	
Przedwczesne przerwanie terapii	
Zmiana terapii	

Tabela 24. Odsetek pacjentów wycofujących się z terapii w ramach II linii leczenia z powodu AE

wortiooksetyna	agomelatyna	sertralina	wenlafaksyna	Źródło
5,9%	9,5%	18,0%	18,2%	Kasper 2013, Rush 2006, Montgomery 2014

Tabela 25. Prawdopodobieństwo wystąpienia długoterminowych działań niepożądanych w zależności od stosowanego leku

wortiooksetyna	agomelatyna	sertralina	wenlafaksyna
7,75%	1,80%	42,00%	48,46%

Tabela 26. Prawdopodobieństwo zdarzenia niepożądanego w ciągu 2 miesięcy ze względu na farmakoterapię

Prawdopodobieństwo w ciągu 2 miesięcy	Substancja czynna	Wartość	Źródło
Zaburzenia seksualne	wortiooksetyna	0,40%	Montgomery 2014
	agomelatyna	0,00%	Montgomery 2014
	sertralina	10,64% (=131/1231)	Cipriani 2010
	wenlafaksyna	14,38% (=22/153)	Cipriani 2010
Suchość w ustach	wortiooksetyna	4,74%	Montgomery 2014
	agomelatyna	3,31%	Montgomery 2014
	sertralina	14,45% (=305/2110)	Cipriani 2010
	wenlafaksyna	36,36% (=16/44)	Cipriani 2010
Mdłości	wortiooksetyna	16,21%	Montgomery 2014
	agomelatyna	9,09%	Montgomery 2014
	sertralina	26,17% (=693/2648)	Cipriani 2010
	wenlafaksyna	31,67% (=89/281)	Cipriani 2010
Pocenie się	wortiooksetyna	2,37%	Montgomery 2014
	agomelatyna	2,07%	Montgomery 2014
	sertralina	13,34% (=234/1754)	Cipriani 2010
	wenlafaksyna	18,67% (=14/75)	Cipriani 2010
Somnolencja (senność)	wortiooksetyna	4%	Montgomery 2014
	agomelatyna	7,85%	Montgomery 2014
	sertralina	9,15% (=188/2055)	Cipriani 2010
	wenlafaksyna	6,67% (=5/75)	Cipriani 2010
Bóle głowy	wortiooksetyna	10,28%	Montgomery 2014
	agomelatyna	13,22%	Montgomery 2014
	sertralina	26,08% (=684/2623)	Cipriani 2010
	wenlafaksyna	33,81% (=95/281)	Cipriani 2010
Biegunka	wortiooksetyna	3,16%	Montgomery 2014
	agomelatyna	3,31%	Montgomery 2014
	sertralina	20,14% (=493/2448)	Cipriani 2010
	wenlafaksyna	15,69% (=24/153)	Cipriani 2010
Bezsenność	wortiooksetyna	7,10%	Montgomery 2014
	agomelatyna	2,90%	Montgomery 2014
	sertralina	18,10% (=402/2221)	Cipriani 2010
	wenlafaksyna	23,84% (=67/281)	Cipriani 2010
Zawroty głowy	wortiooksetyna	7,11%	Montgomery 2014
	agomelatyna	11,57%	Montgomery 2014
	sertralina	10,40% (=184/1770)	Cipriani 2010
	wenlafaksyna	33,33% (=27/364)	Cipriani 2010

Tabela 27. Prawdopodobieństwo zdarzenia niepożądanego między 2 a 8 miesiącem ze względu na farmakoterapię

Prawdopodobieństwo w ciągu 2-8 miesięcy	Substancja czynna	Wartość	Źródło
Zaburzenia seksualne	wortiooksetyna	1,56%	Alam 2014, Baldwin 2012, NCT00761306, NCT01323478, NCT01152996
	agomelatyna	0%	Godwin 2009
	sertralina	23%	Bet 2013
	wenlafaksyna	31%	Bet 2013
Bezsenność	wortiooksetyna	3,52%	Alam 2014, Baldwin 2012, NCT00761306, NCT01323478, NCT01152996
	agomelatyna	1,80%	Godwin 2009
	sertralina	7%	Bet 2013
	wenlafaksyna	10%	Bet 2013
Wzrost masy ciała	wortiooksetyna	2,87%	Alam 2014, Baldwin 2012, NCT00761306, NCT01323478, NCT01152996
	agomelatyna	0%	Godwin 2009
	sertralina	19%	Bet 2013
	wenlafaksyna	17%	Bet 2013

Tabela 28. Wartości użyteczności stanów zdrowia występujących w modelu

Stan zdrowia	Użyteczność (średnia wraz z 95%CI)	Źródło
Faza ostra		
Depresja wyjściowa (po niepowodzeniu terapii w ramach I linii)	0,54	REVIVE
Remisja zmierzona w 8 tygodniu (zakłada się osiągnięcie remisji po miesiącu)	0,85	
Brak remisji zmierzony w 8 tygodniu (zakłada się brak osiągnięcia remisji po miesiącu)	0,62	
Faza podtrzymująca		
Remisja 2- 8 miesiąc	0,81 (0,77; 0,83)	Sobocki 2007
Nawrót 2-8 miesiąc	0,57 (0,52; 0,60)	
Brak objawów choroby (wyzdrowienie) 8-12 miesiąc	0,81 (0,77; 0,83)	

Tabela 29. Zużycie zasobów i koszty związane z fazą ostrą depresji (w horyzoncie 2 miesięcy)

Faza ostra	Pacjent osiągnął remisję		Pacjent nie osiągnął remisji		Koszty z perspektywy NFZ (i wspólnej)			NFZ
	Jaki odsetek pacjentów miał konsultację lekarską lub był hospitalizowany?	Średnia liczba konsultacji lekarskich lub dni hospitalizacji dla jednego pacjenta w ciągu fazy ostrej wśród pacjentów, którzy mieli choć jedną konsultację lub hospitalizację.	Jaki odsetek pacjentów miał konsultację lekarską lub był hospitalizowany?	Średnia liczba konsultacji lekarskich lub dni hospitalizacji dla jednego pacjenta w ciągu fazy ostrej wśród pacjentów, którzy mieli choć jedną konsultację lub hospitalizację.	Koszt jednostkowy	koszt f. ostrej remisja	koszt f. ostrej brak remisji	Procedura
Konsultacje lekarskie								
Lekarz ogólny	■	■	■	■	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	stawka kapitacyjna
Psychiatra	■	■	■	■	50,80 zł	106,12 zł	173,85 zł	5.15.12.0000257
Psychoterapeuta	■	■	■	■	118,53 zł	72,44 zł	221,26 zł	5.15.12.0000265
Hospitalizacje								
Oddział psychiatryczny	■	■	■	■	165,05 zł	596,01 zł	2 677,48 zł	5.15.12.0000034
Oddział ogólny*	■	■	■	■	175,00 zł	0,78 zł	25,28 zł	5.15.12.0000164
Izba przyjęć	■	■	■	■	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	ryczałt dobowy

Tabela 30. Zużycie zasobów i koszty związane z fazą podtrzymującą depresji (dane przeliczone na 2 miesiące)

Faza podtrzymująca	Pacjent w stanie remisji, który pozostaje bez objawów w czasie fazy podtrzymującej		Pacjent z nawrotem choroby		Koszty z perspektywy NFZ (i wspólnej)			NFZ
	Jaki odsetek pacjentów miał konsultację lekarską lub był hospitalizowany?	Średnia liczba konsultacji lekarskich lub dni hospitalizacji dla jednego pacjenta wśród pacjentów, którzy mieli choć jedną konsultację lub hospitalizację.	Jaki odsetek pacjentów miał konsultację lekarską lub był hospitalizowany?	Średnia liczba konsultacji lekarskich lub dni hospitalizacji dla jednego pacjenta wśród pacjentów, którzy mieli choć jedną konsultację lub hospitalizację.	Koszt jednostkowy	koszt f. podtrzymujące j remisja	koszt f. podtrzymujące j brak remisji	Procedura
Konsultacje lekarskie								
Lekarz ogólny	■	■	■	■	0	0,00 zł	0,00 zł	stawka kapitacyjna
Psychiatra	■	■	■	■	50,80 zł	127,94 zł	268,68 zł	5.15.12.0000257
Psychoterapeuta	■	■	■	■	118,53 zł	202,82 zł	126,44 zł	5.15.12.0000265
Hospitalizacje								
Oddział psychiatryczny	■	■	■	■	165,05 zł	51,35 zł	2 845,58 zł	5.15.12.0000034
Oddział ogólny*	■	■	■	■	175,00 zł	0,00 zł	3,11 zł	5.15.12.0000164
Izba przyjęć	■	■	■	■	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	ryczałt dobowy

* Jako „oddział ogólny” potraktowano procedurę 5.15.12.0000164 („osobodzeń w oddziale psychiatrycznym dla chorych somatycznie”), ponieważ w Polsce chorzy psychicznie odsyłani są od leczenia psychiatrycznego.

Tabela 31. Ubytki użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi

Działanie niepożądane	Ubytek użyteczności (średnia wraz z 95%CI)	Źródło
Zaburzenia seksualne	-0,049 (-0,037; -0,062)	Sullivan 2004
Suchość w ustach	-0,085 (-0,065; -0,107)*	
Mdłości	-0,065 (-0,049; -0,082)	
Pocenie się	-0,085 (-0,065; -0,107)*	
Somnolencja	-0,085 (-0,065; -0,107)*	
Ból głowy	-0,115 (-0,087; -0,144)	
Biegunka	-0,044 (-0,034; -0,056)	
Bezsennaść	-0,129 (-0,098; -0,162)	
Zawroty głowy	-0,085(-0,065; -0,107)*	
Wzrost masy ciała	-0,085 (-0,065; -0,107)*	

* wartość dla działania niepożądanego określonego „pozostałe” (ang. *other*)

Tabela 32. Koszt substancji czynnych — interwencji i komparatorów

Substancja czynna	Perspektywa NFZ: koszt/DDD [PLN]	Perspektywa wspólna: koszt/DDD [PLN]
sertralina	0,31744	0,51983
wenlafaksyna	0,77507	1,22378
wenlafaksyna (dawka 75 mg)*	0,58130	0,91784
agomelatyna	0,00000	6,27964
wortiooksetyna	4,06357	5,80500
wszystkie refundowane leki przeciwdepresyjne	0,56832	0,98929
najtańszy lek (dopełniający udziałem sprzedaży do 15%) — sertralina (Asertin 50, tabl. powł., 50 mg)	0,32067	0,45833

* w modelu jest możliwość modyfikacji dawki

Tabela 33. Koszty działań niepożądanych farmakoterapii

Działanie niepożądane	Koszt — perspektywa wspólna (PLN)	Koszt — perspektywa NFZ (PLN)
Zaburzenia seksualne	73,16	0,00
Suchość w ustach	0,00	0,00
Nudności	29,44	0,00
Pocenie się	0,00	0,00
Senność (somnolencja)	0,00	0,00
Ból głowy	0,00	0,00
Biegunka	0,00	0,00
Bezsennaść	0,00	0,00
Zawroty głowy	0,00	0,00
Wzrost masy ciała	0,00	0,00

Ograniczenia według wnioskodawcy

Jako ograniczenia analizy wnioskodawca wymienił modelowanie na podstawie wyników porównania pośredniego, niepewność co do leczenia stosowanego po niepowodzeniu wortiooksetyny/komparatorów oraz brak wiarygodnych badań kosztowych dla Polski.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

Wnioskodawca nie przedstawił żadnego badania RCT porównującego wnioskowaną interwencję z refundowanymi komparatorami we wnioskowanej populacji. Odnaleziono badanie SOLUTION i REVIVE nie dotyczą pacjentów, u których nie uzyskano poprawy mimo zastosowania leku z grupy SSRI, jak i SNRI. Ponadto w badaniu REVIVE wortiooksetynę porównano do nier refundowanej agomelatyny.

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Ocena przedstawiona w niniejszym rozdziale uwzględnia ustalenia podjęte podczas prac zespołu ds. bieżącej oceny analiz ekonomicznych.

Tabela 34. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE	Wnioskodawca przedstawił analizy dotyczące leczenia pacjentów po niepowodzeniu leczenia lekiem z grupy SRRI lub SNRI (po niepowodzeniu jednej terapii; II linia leczenia). Wnioskowane wskazanie dotyczy pacjentów po niepowodzeniu leczenia lekiem z grupy SRRI i SNRI (po niepowodzeniu dwóch terapii; III linia leczenia).
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	Ocena niemożliwa. Analiza dotyczy innej populacji niż wnioskowana.
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	?	Ocena niemożliwa. Analiza dotyczy innej populacji niż wnioskowana.
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	NIE	Analizę ekonomiczną oparto na badaniach dla innej populacji niż wnioskowana. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między wortiooksetyną i sertaliną lub wenlafaksyną w zakresie odsetka remisji. W modelu przyjęto większy odsetek remisji dla wortiooksetyny. Założenie przetestowano w ramach i probabilistycznej analizy wrażliwości.
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	NIE	Przyjęto roczny horyzont czasowy. Uzasadnione klinicznym uwarunkowaniem schorzenia.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Nie pominięto.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej**	TAK	Nie stwierdzono.

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Model przedstawiony przez wnioskodawcę sprawdzono poprzez inspekcję formuł, wprowadzenie wartości skrajnych do modelu i obserwowanie kierunku zmian oraz zweryfikowanie wartości wejściowych. Konstrukcję modelu oceniono jako prawidłową, nie zidentyfikowano też błędów rachunków. Analiza wrażliwości prawidłowa, jednak niezawierająca wszystkich wymaganych oszacowań (np. ceny progowej dla wszystkich scenariuszy analizy wrażliwości).

Należy podkreślić, że przedstawiony model nie dotyczy populacji wskazanej we wniosku refundacyjnym. Wskazanie wnioskowane brzmi „leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych, u których w leczeniu bieżącego epizodu (po okresie 6 tyg. leczenia) nie uzyskano poprawy mimo zastosowania zarówno leku z grupy SSRI, **jak** i leku z grupy SNRI”, tj. III linii leczenia. Model dotyczy natomiast pacjentów na wcześniejszym etapie leczenia, po niepowodzeniu stosowania leku z grupy SSRI **lub** SNRI, tj. II linii leczenia. Wnioskodawca nie przedstawił dowodów na skuteczność wertioksetyny w III linii leczenia. Można przypuszczać, że pacjenci kwalifikowani do kolejnych linii leczenia reprezentują „coraz bardziej” lekooporne przypadki MDD, a zatem skuteczność w kolejnych liniach będzie się zmniejszać. Brak danych pozwalających ocenić czy skuteczność leczenia spada szybciej u chorych leczonych wertioksetyną, czy u chorych leczonych komparatorami. Zatem, mając na uwadze opisaną powyżej niezgodność populacji wnioskowanej i populacji uwzględnionej we modelu, **wyniki analizy ekonomicznej nie mogą stanowić podstawy do oceny efektywności kosztowej wertioksetyny.**

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 35. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych w rocznym horyzoncie czasowym

Efekty zdrowotne	Wertioksetyna	Wenlafaksyna	Sertralina	Agomelatyna
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	0,6685	0,6313	0,6325	0,6533
Liczba lat życia (LY)	1	1	1	1

Tabela 36. Zestawienie kosztów w rocznym horyzoncie czasowym [PLN]

Kategoria kosztów	Wertioksetyna	Wenlafaksyna	Sertralina	Agomelatyna
Perspektywa NFZ				
Koszty łączne	11 232,72	11 951,44	12 661,39	12 077,43
W tym koszty leku		59,27	21,33	0
Perspektywa wspólna: NFZ i pacjenta				
Koszty łączne	11 433,13	12 048,70	12 732,27	12 599,44
W tym koszty leku		93,58	34,93	484,60

Tabela 37. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Parametr	Wertioksetyna vs wenlafaksyna	Wertioksetyna vs sertralina	Wertioksetyna vs agomelatyna
Różnica wyników zdrowotnych [QALYG]	0,0372	0,0360	0,0152
Perspektywa NFZ			
Różnica kosztów [PLN]	-718,71	-1 428,66	-844,71
ICUR [PLN/QALYG]	wertioksetyna dominująca (lepsz i tańsza)	wertioksetyna dominująca (lepsz i tańsza)	wertioksetyna dominująca (lepsz i tańsza)
Perspektywa wspólna: NFZ i pacjenta			
Różnica kosztów [PLN]	-614,91	-1 299,14	-1166,31
ICUR [PLN/QALYG]	wertioksetyna dominująca (lepsz i tańsza)	wertioksetyna dominująca (lepsz i tańsza)	wertioksetyna dominująca (lepsz i tańsza)

Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy wskazują, że wertioksetyna jest interwencją dominującą (tańszą i jednocześnie lepszą) w stosunku do wszystkich rozpatrywanych komparatorów. Wyniki są niezależne od przyjętej perspektywy. Przedstawione wyniki nie dotyczą jednak wnioskowanej populacji i nie mogą stanowić podstawy do oceny efektywności kosztowej wertioksetyny zgodnie ze złożonym wnioskiem.

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 38. Wyniki analizy progowej wnioskodawcy [PLN]

Parametr	Wertioksetyna vs wenlafaksyna	Wertioksetyna vs sertralina	Wertioksetyna vs agomelatyna
Perspektywa NFZ			
Cena progowa	1 410,44*	1 556,91*	767,85*
Perspektywa wspólna: NFZ i pacjenta			
Cena progowa	1 423,32*	1563,17*	889,02*

* przy takiej cenie zbytu netto odpłatność pacjenta to ryczałt

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 119 577 PLN/QALYG, progowa cena zbytu netto produktu leczniczego Brintellix wynosi od 768 do 1563 PLN, w zależności od porównania i przyjętej perspektywy. Wyniki należy porównać z wnioskowaną ceną zbytu netto w wysokości .

Przedstawione wyniki nie dotyczą jednak wnioskowanej populacji i nie mogą stanowić podstawy do oceny efektywności kosztowej wertioksetyny zgodnie ze złożonym wnioskiem.

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 39. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – parametry, których zmiana powoduje zmianę wniosku z analizy

Zmieniony parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	ICUR [PLN/QALYG] w zależności od perspektywy	Względna zmiana w stosunku do wartości ICUR w analizie podstawowej [%]	Cena progowa zbytu netto dla danego ICUR [PLN/opakowanie]
Różnica remisji po 8 tyg. wertioksetyna vs wenlafaksyna	7,20%	-9,90%	NFZ: 74 668 wspólna: 81 109	nie dotyczy, wertioksetyna dominująca w scenariuszu podstawowym	wnioskodawca nie przedstawił oszacowania ceny progowej
Różnica remisji po 8 tyg. wertioksetyna vs sertralina	14,40%	-1,10%	NFZ: 16 255 wspólna: 24 609	nie dotyczy, wertioksetyna dominująca w scenariuszu podstawowym	wnioskodawca nie przedstawił oszacowania ceny progowej
Różnica remisji po 8 tyg. wertioksetyna vs agomelatyna	11,00%	2,60%	NFZ: 41 188 wspólna: brak zmiany wnioskowania	nie dotyczy, wertioksetyna dominująca w scenariuszu podstawowym	wnioskodawca nie przedstawił oszacowania ceny progowej

W deterministycznej analizie wrażliwości wnioskodawcy zmiana wniosków z analizy występuje jedynie w przypadku zmiany parametru „różnica remisji po 8 tyg.”, przy czym oszacowany ICUR jest w każdym przypadku mniejszy od aktualnego progu użyteczności kosztowej. Stabilność wyników potwierdza analiza probabilistyczna. Prawdopodobieństwo użyteczności kosztowej przy aktualnie obowiązującym progu jest bliskie pewności.

Przedstawione wyniki nie dotyczą jednak wnioskowanej populacji i nie mogą stanowić podstawy do oceny efektywności kosztowej wertioksetyny zgodnie ze złożonym wnioskiem.

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Wnioskodawca nie przedstawił żadnego badania RCT porównującego wnioskowaną interwencję z refundowanymi komparatorami we wnioskowanej populacji, zatem zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej. Poniżej przedstawiono oszacowanie maksymalnych cen zbytu netto, przy których koszt stosowania wnioskowanego leku nie jest wyższy niż koszt stosowania najtańszego leku refundowanego w leczeniu depresji w Polsce.

Na podstawie analizy obwieszczenia MZ z dnia 23 kwietnia 2015 r. ws. wykazu leków refundowanych stwierdzono, że najtańszym refundowanym, przeciwdepresyjnym lekiem za DDD z perspektywy NFZ jest amitryptylina (prezentacja Amitryptilinum VP, tabl. powł., 10 mg), a z perspektywy wspólnej sertralina (prezentacja Sertraline Bluefish, tabl. powł., 100 mg). Amitryptylina jest lekiem z grupy trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych. Lek z tej grupy był wykorzystywany w III linii leczenia w badaniu STAR*D. Sertralina jest natomiast jednym z komparatorów wskazanych przez wnioskodawcę i również stanowi jedną z opcji terapeutycznym w trzeciej linii leczenia (Pużyński 2007).

Na podstawie komunikatu DGL NFZ ws. refundacji leków w okresie styczeń-luty 2015³ oszacowano, że łączny udział w refundacji przeciwdepresyjnych produktów leczniczych zawierających sertralinę wynosi ok. 33%, a amitryptylinę ok. 3%. Wysoki udział sertraliny wynikać może jednak ze stosowania we wcześniejszych liniach leczenia, podczas gdy amitryptylina z uwagi na profil bezpieczeństwa stanowi terapię jedynie dla wąskiej grupy pacjentów po niepowodzeniu innych leków. Wydaje się zatem, że to przede wszystkim amitryptylina będzie stanowić realny komparator dla wertioksetyny we wnioskowanym wskazaniu, tj. po niepowodzeniu leczenia lekami z grupy SSRI i SNRI. Z uwagi na niepodzielną postać farmaceutyczną i różne dawki w poszczególnych prezentacjach, w obliczeniach wykorzystano średnią cen za DDD ważoną udziałami w refundacji wszystkich prezentacji sertraliny i amitryptyliny.

Tabela 40. Maksymalne CZN wertioksetyny zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej [PLN]

		Perspektywa	
		NFZ	NFZ + pacjenta
wertioksetyna	vs. amitryptylina	3,31	7,86
	vs. sertralina	8,24	9,41

Maksymalna cena zbytu netto wertioksetyny oszacowana zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej wynosi z perspektywy NFZ 3,31 PLN w porównaniu z amitryptyliną i 8,24 PLN w porównaniu z sertralina. Analogiczna cena zbytu netto z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta) wynosi 7,86 PLN w porównaniu z amitryptyliną i 9,41 PLN w porównaniu z sertralina. Oszacowane ceny należy porównać z wnioskowaną ceną zbytu netto w wysokości .

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Zgodnie z deklaracją wnioskodawcy celem analizy jest ocena kosztowej efektywności stosowania wertioksetyny w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych, u których w leczeniu bieżącego epizodu (po okresie 6 tyg. leczenia) nie uzyskano poprawy mimo zastosowania zarówno leku z grupy SSRI, jak i leku z grupy SNRI. Analiza kosztów-użyteczności, porównania wertioksetyna (Brintellix) vs. sertralina, wertioksetyna (Brintellix) vs. wenlafaksyna, wertioksetyna (Brintellix) vs. agomelatyna (Valdoxan), perspektywa NFZ i wspólna (NFZ + pacjenta), w rocznym horyzoncie czasowym. Miarą efektu klinicznego był odsetek remisji oraz występowanie krótko i długoterminowych działań niepożądanych.

Należy podkreślić, że przedstawiony model nie dotyczy populacji wskazanej we wniosku refundacyjnym. Wskazanie wnioskowane brzmi „leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych, u których w leczeniu bieżącego epizodu (po okresie 6 tyg. leczenia) nie uzyskano poprawy mimo zastosowania zarówno leku z grupy SSRI, **jak** i leku z grupy SNRI”, tj. III linii leczenia. Model dotyczy natomiast pacjentów na wcześniejszym etapie leczenia, po niepowodzeniu stosowania leku z grupy SSRI **lub** SNRI, tj. II linii

³ http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komun_kat-dgl,6681.html, ostatni dostęp 10.06.2015 r.

leczenia. Mając na uwadze powyższą niezgodność populacji wnioskowanej i populacji uwzględnionej w modelu, **wyniki analizy ekonomicznej nie mogą stanowić podstawy do oceny efektywności kosztowej wertioksetyny.**

Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy wskazują, że wertioksetyna jest interwencją dominującą (tańszą i jednocześnie lepszą) w stosunku do wszystkich rozpatrywanych komparatorów. Wyniki są niezależne od przyjętej perspektywy. Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 119 577 PLN/QALYG, progowa cena zbytu netto produktu leczniczego Brintellix wynosi od 768 do 1563 PLN, w zależności od porównania i przyjętej perspektywy. Wyniki należy porównać z wnioskowaną ceną zbytu netto w wysokości [REDAKTED]. W deterministycznej analizie wrażliwości wnioskodawcy zmiana wniosków z analizy występuje jedynie w przypadku zmiany parametru „różnica remisji po 8 tyg.”, przy czym oszacowany ICUR jest w każdym przypadku mniejszy od aktualnego progu użyteczności kosztowej. Stabilność wyników potwierdza analiza probabilistyczna. Prawdopodobieństwo użyteczności kosztowej przy aktualnie obowiązującym progu jest bliskie pewności. Przedstawione wyniki nie dotyczą jednak wnioskowanej populacji i nie mogą stanowić podstawy do oceny efektywności kosztowej wertioksetyny zgodnie ze złożonym wnioskiem.

Wnioskodawca nie przedstawił żadnego badania RCT porównującego wnioskowaną interwencję z refundowanymi komparatorami we wnioskowanej populacji, zatem zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej. Oszacowano maksymalne ceny zbytu netto, przy których koszt stosowania wnioskowanego leku nie jest wyższy niż koszt stosowania najtańszego leku refundowanego w leczeniu depresji w Polsce, tj. amitryptyliny z perspektywy NFZ i sertraliny z perspektywy wspólnej. Maksymalna cena zbytu netto wertioksetyny oszacowana zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej wynosi z perspektywy NFZ 3,31 PLN w porównaniu z amitryptyliną i 8,24 PLN w porównaniu z sertralina. Analogiczna cena zbytu netto z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta) wynosi 7,86 PLN w porównaniu z amitryptyliną i 9,41 PLN w porównaniu z sertralina. Oszacowane ceny należy porównać z wnioskowaną ceną zbytu netto w wysokości [REDAKTED].

5. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy była ocena wpływu na budżet płatnika publicznego wprowadzenia refundacji wertioksetyny (Brintellix) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych, u których w leczeniu bieżącego epizodu (po okresie 6 tyg. leczenia) nie uzyskano poprawy mimo zastosowania zarówno leku z grupy SSRI, jak i leku z grupy SNRI.

Populacja i wielkość sprzedaży

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci podlegający leczeniu dużych epizodów depresyjnych, u których w leczeniu bieżącego epizodu (po okresie 6 tyg. leczenia) nie uzyskano poprawy mimo zastosowania zarówno leku z grupy SSRI, jak i leku z grupy SNRI. Założenia dotyczące liczebności populacji docelowej oparto na danych GUS, międzynarodowym badaniu epidemiologicznym, opiniach ekspertów, wielkości sprzedaży leków obecnie stosowanych w leczeniu MDD oraz na danych z badania STAR*D w którym badano skuteczność leczenia w różnych liniach leczenia. Dane dotyczące wielkości sprzedaży w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej oparto na prognozach wnioskodawcy.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

Kluczowe założenia

Wnioskodawca przyjął, że wertioksetyna w przypadku pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia będzie refundowana w ramach nowej, oddzielnej grupy limitowej, za odpłatnością 30%.

W scenariuszu podstawowym w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej założono, że w pierwszym roku 5% pacjentów z populacji docelowej (czyli 4147 osób) zacznie stosować wertioksetynę, zaś w drugim roku 10% (czyli 8294 osób). Pozostali pacjenci będą stosować terapię taką jak w scenariuszu obecnym. Dane dotyczące takiej sprzedaży wertioksetyny przyjęto na podstawie nieujawnionej prognoz wnioskodawcy.

W wariantcie minimalnym analizy przyjęto niższe odsetki pacjentów rozpoczynających stosowanie kolejnego leku po niepowodzeniu wcześniejszych terapii na podstawie badania STAR*D: 39,2% oraz 27,8%. Koszt terapii pozostałych leków przeciwdepresyjnych stosowanych w populacji po niepowodzeniu lekiem z grupy SSRI i SNRI oszacowano bez udziału tych leków.

W wariantcie maksymalnym przyjęto większe niż w wariantcie podstawowym rozpowszechnienie MDD w Polsce w wysokości ok. 4,89%. Jest to średnia rozpowszechnienia MDD we wszystkich krajach europejskich opisanych w badaniu z 2011 roku. Wzięto zatem pod uwagę: Belgię (5%), Francję (5,9%), Niemcy (3%), Włochy (3%), Hiszpanię (4%), Holandię (4,9%) i Ukrainę (8,4%). Dodatkowo, założono, że średni czas trwania terapii wynosi rok oraz że struktura leków w populacji docelowej jest taka sama jak dla wszystkich obecnie refundowanych leków przeciwdepresyjnych.

Koszty

Analizowano bezpośrednie koszty medyczne związane z zakupem leków.

Ograniczenia według wnioskodawcy

- Metodyka szacowania populacji docelowej. Dostępne są wiarygodne dane z badania STAR*D o odsetku pacjentów rozpoczynających terapię po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia, jednak ale trudno jest oszacować odsetek pacjentów, którzy jako lek pierwszego wyboru stosują SSRI a jako lek drugiego wyboru SNRI (i na odwrót). W analizie wnioskodawcy przyjęto, że pierwszym lekiem wyboru musi być lek z grupy SSRI albo SNRI, a w dalszym kroku założono, że osoby, które jako pierwszy lek zastosowały SSRI i doświadczyły niepowodzenia terapii, jako następny lek stosują SNRI i vice versa. Udział tych leków w całym rynku wynosi w sumie 75%. Z powodu braku innych danych przyjęto, że taki jest też udział przy wyborze pierwszego leku przeciwdepresyjnego.
- Udział wertioksetyny w rynku w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej. Prognoza wnioskodawcy zakłada, że wertioksetyna może przejąć ok. 10% rynku w populacji docelowej. Porównując udziały refundowanych obecnie grup leków przeciwdepresyjnych z wysokością ich miesięcznej dopłaty pacjenta można stwierdzić zależność odwrotnie proporcjonalną. Leki, do których dopłata pacjenta jest najbardziej zbliżona (choć niższa) do wertioksetyny mają udział w rynku w wysokości ok. 4%.

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 41. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	?	Wnioskodawca uzasadnia ustanowienie nowej grupy limitowej odmiennym mechanizmem działania, zawężonym wskazaniem i lepszym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z wenlafaksyną. Leki tianeptyna, trazadon i wenlafaksyna dostępne w grupie limitowej 187.0, „Leki przeciwdepresyjne – inne” mają odmienny mechanizm działania, ale podobne wskazanie (w leczeniu epizodów depresyjnych). Można zatem uznać, że wertioksetyna może być włączona do grupy limitowej 187.0, „Leki przeciwdepresyjne – inne” ze względu na podobny efekt terapeutyczny.
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Nie pominięto.
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału	NIE	Nie prognozowano przekroczenia budżetu na refundację.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
podmiotu w kwocie przekroczenia?		
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	?	Arbitralnie przyjęto odsetek diagnozowanych pacjentów z MDD w wysokości 50%.
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Nie stwierdzono.

Odsetek diagnozowanych pacjentów z MDD przyjęto arbitralnie na 50%, po konsultacji z jednym, niezidentyfikowanym ekspertem klinicznym. Dwóch ekspertów klinicznych Agencji oszacowało odsetek diagnozowanych pacjentów na 18 i 70%, a trzeci nie udzielił odpowiedzi. Brak źródeł wysokiej jakości pozwalających ocenić założenie wnioskodawcy.

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	1 212 993
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	Rok 1: 82 943 Rok 2: 82 943
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	Rok 1: 0 Rok 2: 0
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	Rok 1: 4 147 Rok 2: 8 294

Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący

Koszt (PLN):	1. rok	2. rok
Inne leki przeciwdepresyjne	13 044 662,4	13 044 662,4
wortiooksetyna	0,0	0,0
SUMA	13 044 662,4	13 044 662,4

Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy

Koszt (PLN):	1. rok	2. rok
Inne leki przeciwdepresyjne		
wortiooksetyna		
SUMA	17 005 725,8	20 966 789,1

Tabela 45. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy

Koszt (PLN):	1. rok	2. rok
Leki przeciwdep.		
wortiooksetyna		
SUMA	3 961 063,3	7 922 126,7

Tabela 46. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – warianty skrajne

Koszt (PLN):	Wariant minimalny		Wariant maksymalny	
	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok
Leki przeciwdep.				
wortiooksetyna				
SUMA	1 907 019,3	3 814 038,6	6 611 070,8	13 222 141,6

Refundacja wertioksetyny w analizie podstawowej spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 3,96 mln PLN w 1. roku i ok. 7,92 mln PLN w 2. roku. Refundacja wertioksetyny w scenariuszu minimalnym spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 1,91 mln PLN w 1. roku i ok. 3,81 mln PLN w 2. roku. Refundacja wertioksetyny w scenariuszu maksymalnym spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 6,61 mln PLN w 1. roku i ok. 13,22 mln PLN w 2. roku.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

W analizach wnioskodawcy nie stwierdzono błędów lub nieprawidłowych założeń, które wymagałyby modyfikacji i zaprezentowania wyników w ramach obliczeń własnych Agencji. Wyniki przedstawione przez wnioskodawcę zostały zweryfikowane przez analityków Agencji.

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem analizy była ocena wpływu na budżet płatnika publicznego wprowadzenia refundacji wertioksetyny (Brintellix) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych, u których w leczeniu bieżącego epizodu (po okresie 6 tyg. leczenia) nie uzyskano poprawy mimo zastosowania zarówno leku z grupy SSRI, jak i leku z grupy SNRI. Dane dotyczące wielkości sprzedaży w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej oparto na prognozach wnioskodawcy. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w 2-letnim horyzoncie czasowym. Wnioskodawca przyjął, że wertioksetyna w przypadku pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia będzie refundowana w ramach nowej, oddzielnej grupy limitowej, za odpłatnością 30%. Analizowano bezpośrednie koszty medyczne związane z zakupem leków.

Wnioskodawca uzasadnia ustanowienie nowej grupy limitowej odmiennym mechanizmem działania, zawężonym wskazaniem i lepszym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z wenlafaksyną. Leki tianeptyna, trazadon i wenlafaksyna dostępne w grupie limitowej 187.0, „Leki przeciwdepresyjne – inne” mają odmienny mechanizm działania, ale podobne wskazanie (w leczeniu epizodów depresyjnych). Można zatem uznać, że wertioksetyna może być włączona do grupy limitowej 187.0, „Leki przeciwdepresyjne – inne” ze względu na podobny efekt terapeutyczny.

Refundacja wertioksetyny w analizie podstawowej spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 3,96 mln PLN w 1. roku i ok. 7,92 mln PLN w 2. roku. Refundacja wertioksetyny w scenariuszu minimalnym spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 1,91 mln PLN w 1. roku i ok. 3,81 mln PLN w 2. roku. Refundacja wertioksetyny w scenariuszu maksymalnym spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 6,61 mln PLN w 1. roku i ok. 13,22 mln PLN w 2. roku.

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W analizie wnioskodawcy wykorzystano możliwość obniżenia limitu finansowania, które będzie wynikać z wprowadzenia na rynek tańszych odpowiedników obecnie stosowanych substancji. W analizie wykorzystano oszczędności wynikające z wprowadzenia odpowiedników dla trastuzumabu (Herceptin; grupa limitowa 1082.0). Wybór leków wynika ze zbliżającego się terminu wygaśnięcia praw ochrony patentowej dla tych substancji, w związku z czym oszczędności będą generowane już od połowy 2015 roku⁴.

Trastuzumab jest stosowany w programie lekowym i jest refundowany w 100%. W związku z powyższym, wprowadzenie tańszych odpowiedników tego leku spowoduje obniżenie finansowania ze środków publicznych nie powodując jednocześnie żadnych dodatkowych obciążeń dla świadczeniobiorców. W analizie przyjęto założenie, że nowy odpowiednik będzie miał cenę niższą o 25% od obecnego preparatu.

Następstwem wprowadzenia tańszych odpowiedników jest ograniczenie wydatków szpitali związanych z zakupem leków, a ze strony NFZ – ograniczenie wydatków refundacyjnych. Wprowadzenie mechanizmu zmuszającego podmioty zawierające umowy z NFZ na prowadzenie leczenia w ramach programów lekowych z użyciem trastuzumabu do stosowania tańszych odpowiedników spowoduje automatyczne przejście całości rynku przez tańsze odpowiedniki. Analizę przeprowadzono dla 2-letniego horyzontu czasowego, analogicznego do horyzontu analizy wpływu na budżet. Łączna suma szacowanych środków, które zostaną uwolnione wskutek zastosowania proponowanych rozwiązań, jest wyższa niż oszacowany przez wnioskodawcę wzrost kosztów refundacji z perspektywy NFZ.

Tabela 47. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Rozwiązanie	Wielkość uwolnionych środków (w horyzoncie 2 lat)
Oszczędności wynikające z wprowadzenia odpowiedników Trastuzumabum, proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	72 561 183 PLN

⁴ <http://www.gabionline.net/Biosimilars/Research/US-54-billion-worth-of-biosimilar-patents-expiring-before-2020>, ost. dostęp 9.06.2015 r.

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

Opis odnalezionych rekomendacji klinicznych znajduje się w rozdziale 3.1.1 *Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu*. Żadna z rekomendacji nie wymienia bezpośrednio wertioksetyny jako opcji terapeutycznej.

9.2. Rekomendacje refundacyjne

W dniu 9.05.2015 r. przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji refundacyjnych z użyciem słów kluczowych vortioxetine, Brintellix. Wyszukiwanie uzupełniono o rekomendacje wskazane przez wnioskodawcę. Odnaleziono 4 rekomendacje refundacyjne, w tym 2 pozytywne. Szczegóły rekomendacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 48. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie	
Danish Health and Medicines Authority, 2014	-	Pozytywna (warunkowa). DHMA rekomenduje stosowanie wertioksetyny (Brintellix) w populacji pacjentów z depresją, u których leczenie pierwszego wyboru okazało się nieskuteczne lub które nie było tolerowane. [informacje wnioskodawcy]	Rekomendowany w II linii leczenia
PBAC 2014	VORTIOXETINE, tabletki, 5 mg, 10 mg, 15 mg and 20 mg, Brintellix, Lundbeck Australia Pty Ltd	Negatywna. PBAC odrzucił wniosek o refundację leku Brintellix z uwagi na niejasne miejsce wertioksetyny w terapii depresji względem leków z grupy SSRI i SNRI. PBAC uznał ponadto za niewystarczające przedstawione przez wnioskodawcę powody nieuwzględnienia leków z grupy SSRI w analizie ekonomicznej.	
Zorginstituut Nederland, 2014	-	Wertioksetyna jest uznana za substytut leków przeciwdepresyjnych, innych niż trójcykliczne, i na tej podstawie lek można włączyć do grupy 2N06***O V. [informacje wnioskodawcy]	
HAS 2015	BRINTELLIX 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg,	Komisja wydaje pozytywną opinię w sprawie wpisania na listę leków refundowanych i na listę leków dopuszczonych do stosowania w szpitalach we wskazaniu „Leczenie dużych epizodów depresyjnych u dorosłych”.	Rekomendacja zgodna z ChPL

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 49. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące wertioksetyny w leczeniu III linii MDD - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Polska	Pużyński 2007				
		Dudek 2007				
	Międzynarodowe	WFSBP 2013				
	USA	APA 2010				
	Wielka Brytania	NICE 2009				
	Kanada	CANMAT 2009				
	USA	ACP 2008				
	Hiszpania	SHN 2008				
Wielka Brytania	BAP 2008					
Rekomendacje refundacyjne	Dania	Danish Health and Medicines Authority, 2014		+/-		Rekomendowany w II linii leczenia.
	Australia	PBAC 2014			-	
	Holandia	Zorginstituut Nederland, 2014	+			Substytut leków przeciwdepresyjnych, innych niż trójcykliczne.
	Francja	HAS 2015	+			Rekomendacja zgodna z ChPL.

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 50. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Austria	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE
Belgia	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE
Bułgaria	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE
Cypr	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE
Czechy	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE
Dania	TAK	100%	nie dotyczy	NIE
Estonia	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE
Finlandia	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE
Francja	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE
Grecja	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE
Hiszpania	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE
Holandia	TAK	100%	nie dotyczy	NIE
Irlandia	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE
Islandia	TAK	100%	nie dotyczy	NIE
Liechtenstein	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE
Litwa	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE
Luksemburg	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE
Łotwa	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE
Malta	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Niemcy	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE
Norwegia	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE
Portugalia	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE
Rumunia	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE
Słowacja	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE
Słowenia	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE
Szwajcaria	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE
Szwecja	TAK	100%	nie dotyczy	NIE
Węgry	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE
Wielka Brytania	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE
Włochy	NIE	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Brintellix jest finansowany w 4 krajach UE i EFTA (na 30, dla których przekazano informacje), z refundacją 100%. W żadnym z krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Lek nie jest finansowany w żadnym kraju o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*⁵ (w tabeli oznaczone przez pogrubienie).

⁵ Kraje o PKB *per capita* +/-15% względem Polski: Estonia, Łotwa, Litwa, Węgry, Chorwacja, Słowacja, Grecja, Portugalia. Informacja na podstawie komunikatu AOTMiT (<http://www.aotm.gov.pl/www/index.php?id=830>, 22.10.2014 r.).

11. Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 51. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania leku Brintellix we wnioskowanym wskazaniu

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p>Wertioksetyna jest inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny z dodatkowym niejasnym wpływem na receptory serotoninericzne.</p> <p>Skuteczność wertioksetyny została potwierdzona w wieloośrodkowym, kontrolowanym placebo, ośmiotygodniowym badaniu klinicznym u pacjentów w wieku 18-75 lat z rozpoznaniem epizodu dużej depresji o nasileniu ocenianym za pomocą skali Montgomery-Åsberg co najmniej 26 punktów (Henisberg i wsp. 2012).</p> <p>W badaniach rejestracyjnych wykazano, że wertioksetyna w porównaniu z innymi lekami przeciwdepresyjnymi wykazuje porównywalną lub nieco większą skuteczność mierzoną skalami Hamiltona i Montgomery-Åsberg oraz dobrą tolerancję.</p>	Nie ma takich przyczyn.	Popieram finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Brintellix (wertioksetyna). Ograniczenie finansowania do przypadków nie reagujących na leczenie innymi lekami uważam za bezzasadne.
	Ekspert nie wskazał argumentów za finansowaniem.	Depresja w chorobie afektywnej dwubiegunowej(CHAD) i jednobiegunowej (CHAJ), zespół lęku uogólnionego.	<p>Zarówno doświadczenia własne wynikające z leczenia chorych z depresją w CHAD i CHAJ, jak i wyniki prac badawczych nad efektywnością stosowania wertioksetyny nie uprawniają do wniosków, że jej profil bezpieczeństwa oraz efektywność różni się w sposób istotny od obecnych już na rynku leków (z grupy SSRI i SNRI).</p> <p>Rejestracja wertioksetyny dotyczy stosowania po uprzednich 2 kuracjach tzn. spełnia kryteria leczenia depresji lekoopornej. Odsetek pozytywnych reakcji (poprawa lub remisja) u leczonych pacjentów nie przekraczał średniej wartości reakcji pozytywnych po stosowaniu leków z grupy SSRI lub SNRI. Profil objawów niepożądanych (np. niepokój) był także podobny.</p>
	Lek przeciwdepresyjny o specyficznym mechanizmie działania farmakologicznego (selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny i multimodalny agonista/antagonista receptorów serotoniny): Lek przejawia dobrą skuteczność przeciwdepresyjną, również w ciężkich depresjach, ma łagodny profil objawów ubocznych, wywiera korzystne działanie na funkcje poznawcze.	Obecnie dostępna jest w Polsce znaczna liczba leków o działaniu przeciwdepresyjnym.	Wertioksetyna może stanowić cenne uzupełnienie obecnie stosowanych leków przeciwdepresyjnych. Wykazuje znaczną skuteczność kliniczną, również w depresji o znacznym nasileniu. Wywiera unikalne wśród leków przeciwdepresyjnych specyficzne działanie poprawiające funkcje poznawcze. Uważam, że z tego względu mogłyby być finansowane ze środków publicznych w stoniu podobnym jak inne leki przeciwdepresyjne (odpłatność 30%).

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotem wniosku jest lek Brintellix (wortioksetyna), tabletki powlekane, 10 mg, 28 tabl., EAN 5702157142187. Wnioskowane wskazanie: leczenie dużych epizodów depresyjnych u dorosłych, u których w leczeniu bieżącego epizodu (po okresie 6 tyg. leczenia) nie uzyskano poprawy mimo zastosowania zarówno leku z grupy SSRI, jak i leku z grupy SNRI.

Lek dostępny w aptece na receptę we wskazanym określonym stanie klinicznym, poziom odpłatności 30%, w ramach nowej grupy limitowej. Wnioskodawca nie zaproponował RSS. Leczenie produktem leczniczym zawierającym wortioksetynę nie stanowiło jeszcze przedmiotu prac Agencji.

Problem zdrowotny

Zaburzenia depresyjne charakteryzują się głębokim i uporczywym obniżeniem nastroju, który powoduje upośledzenie funkcjonowania. Do kategorii dużej depresji należą przypadki, w których występują okresy (epizody) nie krótsze niż dwutygodniowe oraz z co najmniej 5 objawami psychicznymi lub somatycznymi.

Rozpowszechnienie epizodu depresji waha się od 4 do 7 % w populacji ogólnej. Na dolegliwości depresyjne skarży się 30% pacjentów, jednak dużą depresję stwierdza się co najwyżej u 10% tej grupy.

Alternatywne technologie medyczne

W analizie klinicznej za komparatory uznano agomelatynę, wenlafaksunę i sertralinę. Zdaniem Agencji należałoby rozważyć porównanie z lekami z grupy TLPD oraz z lekami grupy inhibitorów MAO. Biorąc pod uwagę elastyczny charakter wytycznych klinicznych oraz zindywidualizowany schemat leczenia każdego z pacjentów chorych na depresję, wybór komparatorów można uznać za zasadny.

Wątpliwości budzić może natomiast uzasadnienie doboru komparatorów polegające na uwzględnieniu takich komparatorów, dla których odnaleziono badania kliniczne bezpośrednio porównujące je z wortioksetyną, co wskazuje, że proces doboru następował *post-hoc*. Takie postępowanie nie jest zgodne z praktyką opracowywania przeglądu systematycznego, ponieważ może nie uwzględnić komparatorów, dla których nie ma badań *head-to-head*, a są lekami stosowanymi w praktyce klinicznej.

Skuteczność kliniczna

Wyniki porównania pośredniego wortioksetyny z komparatorami dotyczącego odsetka pacjentów z remisją nie były istotne statystycznie.

Bezpieczeństwo stosowania

Wyniki porównania pośredniego wortioksetyny z komparatorami dotyczącego odsetka osób przerywających leczenie wskazują na przewagę wnioskowanej technologii w porównaniu z sertralina i wenlafaksyną. Wśród osób przyjmujących wortioksetynę odsetek przerywających leczenie był niższy.

Według ChPL dla leku Brintellix u pacjentów przyjmujących wortioksetynę **bardzo często** ($\geq 1/10$) występowały: nudności, **często** ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) występowały: zmniejszony apetyt, nietypowe sny, zwroty głowy, biegunka, zaparcie, wymioty, uogólniony świąd, **niezbyt często** ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): zaczerwienienie twarzy, nocne poty; **częstość nieznana** (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych): zespół serotoninowy.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Zgodnie z deklaracją wnioskodawcy celem analizy jest ocena kosztowej efektywności stosowania wortioksetyny w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych, u których w leczeniu bieżącego epizodu (po okresie 6 tyg. leczenia) nie uzyskano poprawy mimo zastosowania zarówno leku z grupy SSRI, jak i leku z grupy SNRI. Analiza kosztów-użyteczności, porównania wortioksetyna (Brintellix) vs. sertralina, wortioksetyna (Brintellix) vs. wenlafaksyna, wortioksetyna (Brintellix) vs. agomelatyna (Valdoxan),

perspektywa NFZ i wspólna (NFZ + pacjenta), w rocznym horyzoncie czasowym. Miarą efektu klinicznego był odsetek remisji oraz występowanie krótko i długoterminowych działań niepożądanych.

Należy podkreślić, że przedstawiony model nie dotyczy populacji wskazanej we wniosku refundacyjnym. Wskazanie wnioskowane brzmi „leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych, u których w leczeniu bieżącego epizodu (po okresie 6 tyg. leczenia) nie uzyskano poprawy mimo zastosowania zarówno leku z grupy SSRI, **jak** i leku z grupy SNRI”, tj. III linii leczenia. Model dotyczy natomiast pacjentów na wcześniejszym etapie leczenia, po niepowodzeniu stosowania leku z grupy SSRI **lub** SNRI, tj. II linii leczenia. Mając na uwadze powyższą niezgodność populacji wnioskowanej i populacji uwzględnionej w modelu, **wyniki analizy ekonomicznej nie mogą stanowić podstawy do oceny efektywności kosztowej wertioksetyny.**

Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy wskazują, że wertioksetyna jest interwencją dominującą (tańszą i jednocześnie lepszą) w stosunku do wszystkich rozpatrywanych komparatorów. Wyniki są niezależne od przyjętej perspektywy. Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i proggu opłacalności wynoszącym 119 577 PLN/QALYG, progowa cena zbytu netto produktu leczniczego Brintellix wynosi od 768 do 1563 PLN, w zależności od porównania i przyjętej perspektywy. Wyniki należy porównać z wnioskowaną ceną zbytu netto w wysokości [REDAKOWANE]. W deterministycznej analizie wrażliwości wnioskodawcy zmiana wniosków z analizy występuje jedynie w przypadku zmiany parametru „różnica remisji po 8 tyg.”, przy czym oszacowany ICUR jest w każdym przypadku mniejszy od aktualnego proggu użyteczności kosztowej. Stabilność wyników potwierdza analiza probabilistyczna. Prawdopodobieństwo użyteczności kosztowej przy aktualnie obowiązującym proggu jest bliskie pewności. Przedstawione wyniki nie dotyczą jednak wnioskowanej populacji i nie mogą stanowić podstawy do oceny efektywności kosztowej wertioksetyny zgodnie ze złożonym wnioskiem.

Wnioskodawca nie przedstawił żadnego badania RCT porównującego wnioskowaną interwencję z refundowanymi komparatorami we wnioskowanej populacji, zatem zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej. Oszacowano maksymalne ceny zbytu netto, przy których koszt stosowania wnioskowanego leku nie jest wyższy niż koszt stosowania najtańszego leku refundowanego w leczeniu depresji w Polsce, tj. amitryptyliny z perspektywy NFZ i sertraliny z perspektywy wspólnej. Maksymalna cena zbytu netto wertioksetyny oszacowana zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej wynosi z perspektywy NFZ 3,31 PLN w porównaniu z amitryptyliną i 8,24 PLN w porównaniu z sertralina. Analogiczna cena zbytu netto z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta) wynosi 7,86 PLN w porównaniu z amitryptyliną i 9,41 PLN w porównaniu z sertralina. Oszacowane ceny należy porównać z wnioskowaną ceną zbytu netto w wysokości [REDAKOWANE].

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy była ocena wpływu na budżet płatnika publicznego wprowadzenia refundacji wertioksetyny (Brintellix) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych, u których w leczeniu bieżącego epizodu (po okresie 6 tyg. leczenia) nie uzyskano poprawy mimo zastosowania zarówno leku z grupy SSRI, jak i leku z grupy SNRI. Dane dotyczące wielkości sprzedaży w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej oparto na prognozach wnioskodawcy. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w 2-letnim horyzoncie czasowym. Wnioskodawca przyjął, że wertioksetyna w przypadku pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia będzie refundowana w ramach nowej, oddzielnej grupy limitowej, za odpłatnością 30%. Analizowano bezpośrednie koszty medyczne związane z zakupem leków.

Wnioskodawca uzasadnia ustanowienie nowej grupy limitowej odmiennym mechanizmem działania, zawężonym wskazaniem i lepszym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z wenlafaksyną. Leki tianeptyna, trazadon i wenlafaksyna dostępne w grupie limitowej 187.0, „Leki przeciwdepresyjne – inne” mają odmienny mechanizm działania, ale podobne wskazanie (w leczeniu epizodów depresyjnych). Można zatem uznać, że wertioksetyna może być włączona do grupy limitowej 187.0, „Leki przeciwdepresyjne – inne” ze względu na podobny efekt terapeutyczny.

Refundacja wertioksetyny w analizie podstawowej spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 3,96 mln PLN w 1. roku i ok. 7,92 mln PLN w 2. roku. Refundacja wertioksetyny w scenariuszu minimalnym spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 1,91 mln PLN w 1. roku i ok. 3,81 mln PLN w 2. roku. Refundacja wertioksetyny w scenariuszu maksymalnym spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 6,61 mln PLN w 1. roku i ok. 13,22 mln PLN w 2. roku.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Żadna z odnalezionych rekomendacji klinicznych nie wymienia bezpośrednio wortioksetyny jako opcji terapeutycznej. Odnaleziono 4 rekomendacje refundacyjne, w tym 2 pozytywne (Danish Health and Medicines Authority 2014, HAS 2015).

13. Źródła

Piśmiennictwo

- Alam MY, Jacobsen PL, Chen Y, Serenko M, Mahableshwarkar AR. Safety, tolerability, and efficacy of vortioxetine (Lu AA21004) in major depressive disorder: results of an open-label, flexible-dose, 52-week extension study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2014.
- All Wales Medicines Strategy Group. Vortioxetine (Brintellix®). <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1199>; ostatni dostęp: 2014.09.25;
- American Psychiatric Association. Practice Guideline for the Treatment of Patients With Major Depressive Disorder. Third Edition. http://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/mdd.pdf; ostatni dostęp: 2015.02.13;
- Anderson, I.M., Ferrier, I.N., Baldwin, E.C., et al. (2008). Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology guidelines. *Journal of Psychopharmacology* 22(4):343-396; <http://www.bap.org.uk/pdfs/antidepressants.pdf>; ostatni dostęp: 2014.09.22;
- Baldwin DS, Hansen T, Florea I. Vortioxetine (Lu AA21004) in the long-term open-label treatment of major depressive disorder. *Curr Med Res Opin*. 2012;28(10):1717-1724.
- Barnes TR. A rating scale for drug-induced akathisia. *Br J Psychiatry*. 1989 May;154:672-6;
- Bauer M, Pfennig A, Severus E et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 1: Update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. *World Journal of Biological Psychiatry* 2013;14:334-85;
- Bet PM, Hugtenburg JG, Penninx BW et al. Side effects of antidepressants during long-term use in a naturalistic setting. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013.
- Borkowska A. Znaczenie zaburzeń funkcji poznawczych i możliwości ich oceny w chorobach psychicznych. *Psychiatria w Praktyce Klinicznej* 2009; 2, 1: 30–40;
- Bromet E., et al. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Medicine* 2011, 9:90.
- Cipriani A, La FT, Furukawa TA et al. Sertraline versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; CD006117.
- Clayton AH, McGarvey EL, Clavet GJ. The Changes in Sexual Functioning Questionnaire (CSFQ): development, reliability, and validity. *Psychopharmacol Bull*. 1997;33(4):731-45.
- Danish Health and Medicines Authority. Brintellix®. <https://sundhedsstyrelsen.dk/da/medicin/tilskud/generelle-tilskud/afgoerelser>; ostatni dostęp: 2014.09.25;
- DiBenedetti DB, Danchenko N, François C, Lewis S, Davis KH, Fehnel SE. Development of a family functioning scale for major depressive disorder. *Curr Med Res Opin*. 2012 Mar;28(3):303-13. doi: 10.1185/03007995.2012.658910.
- Drapała A., et al. Depresja- analiza kosztów ekonomicznych i społecznych. Warszawa 2014.
- Drózd, W., Wojnar, M., Araszkiwicz, A., et al. (2007). Badanie rozpowszechnienia zaburzeń depresyjnych u pacjentów podstawowej opieki zdrowotnej w Polsce. *Wiadomości Lekarskie LX(3-4):109-113*;
- DrugLib, <http://www.druglib.com/>; ostatni dostęp: 2014.08.22;
- DSM-IV-TR Criteria for Major Depressive Episode and Major Depressive Disorder, Diagnosis of Depression, <http://alerecares.com/pl/MultiSiteIncludes/PDF/pdfs/Depression%20Guideline%20Summary%202003-11.pdf>; ostatni dostęp: 2014.09.22;
- Dudek D. (2007). Leczenie epizodu depresyjnego. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 1:11-15; http://fpn.ipin.edu.pl/aktualne/2007/1/t23z1_2.pdf; ostatni dostęp: 2014.09.19;
- Duru G, Fantino B. The clinical relevance of changes in the Montgomery-Asberg De-pression Rating Scale using the minimum clinically important difference approach. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(5):1329-35;
- Ferrari A.J., et al. Burden of Depressive Disorders by Country, Sex, Age, and Year: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *PLoS Med*. Nov 2013; 10(11).
- Food and Drug Administration, <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/default.htm>; ostatni dostęp: 2014.08.22;
- Goodwin GM, Emsley R, Rembry S et al. Agomelatine prevents relapse in patients with major depressive disorder without evidence of a discontinuation syndrome: a 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 1128-37.
- Grabski, B., Dudek, D. Współwystępowanie zaburzeń osobowości, zaburzeń lękowych i uzależnień z zaburzeniami nastroju w populacji polskiej – analiza wyników rejestru epidemiologicznego. Część I: Dane epidemiologiczne wraz z analizą związku wybranych zmiennych z rodzajem współwystępujących zaburzeń nastroju. <http://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CCAQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.sanofi.pl%2F%2F%2F%2Fdownload.jsp%3Ffile%3D8451D4D8-C76C-489A-804F-029FAA991AB7.pdf&ei=8BApVODGE6u5ygO35IG4Cg&usq=AFQjCNEtOSceF88unkC0edtCB72zuJsGg&bvm=bv.76247554,d.bGQ&cad=rja>; ostatni dostęp: 2014.09.24;
- Hamilton M. A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1996;23:56-62;
- Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br. J. Med. Psychol*. 1959;32:50–5;

leczenie dużych epizodów depresyjnych

- Hatzianandreu EJ, Brown RE, Revicki DA, Turner R, Mart-indale J, Levine S, Siegel JE. Cost utility of maintenance treatment of recurrent de-pression with sertraline versus episodic treatment with dothiepin. *Pharmacoeconomics*. 1994 Mar;5(3):249-68.
- Hitzman J., Solak M. Zespół objawów odstawiennych po lekach antydepresyjnych w badaniach naukowych – implikacje dla lekarzy i pacjentów. *Psychiatria Polska* 2009, tom XLIII, (5), 545–555;
- Instytut Psychiatrii i Neurologii. Zakład Organizacji Ochrony Zdrowia. Zakłady Psychiatrycznej Opieki Zdrowotnej. *Rocznik Statystyczny* 2009. http://www.ipin.edu.pl/wordpress/IPiN_RS/2009/title.html; ostatni dostęp: 2014.09.29;
- Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, red. P. Gajewski, Kraków 2013;
- International Conference on Harmonisation. Guidance E10: Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials. 2000 Jul. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E10/Step4/E10_Guideline.pdf
- Izdebski Z. Seks Polaków w Internecie. Raport Polpharmy na temat seksualności Polaków w Internecie. 2010. (dostęp 2014.10.28) http://www.opzs.pl/uploads/assets/files/Seks_Polakow_w_Internecie_materiały.pdf
- Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996 Feb;17(1):1-12;
- Kasper S, Hajak G. The efficacy of agomelatine in previously-treated depressed patients. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013; 23: 814-21.
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13(2):261-76;
- Keller A, McGarvey EL, Clayton AH. Reliability and construct validity of the Changes in Sexual Functioning Questionnaire short-form (CSFQ-14). *J Sex Marital Ther*. 2006 Jan-Feb;32(1):43-52.
- Kennedy, S.H., Lam, R.W., Parikh, S.V., et al. (2009). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. *Journal of Affective Disorders* 117:S1–S64. <http://www.canmat.org/resources/CANMAT%20Depression%20Guidelines%202009.pdf>; ostatni dostęp: 2014.09.22;
- Khan A, Khan SR, Leventhal RM et al. Symptom reduction and suicide risk in patients treated with placebo in antidepressant clinical trials: a replication analysis of the Food and Drug Administration Database. *Int J Neuropsychopharmacol* 2001; 4: 113-8.
- Komunikat DEF NFZ. Informacja o wielkości kwoty refundacji wraz z procentowym wykonaniem całkowitego budżetu na refundację. <http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6478>
- Kozubski, W., Araszkievicz, A., Wojnar., M., et al. (2003). Prevalence of depression in neurological outpatients. DEPEND study. [Abstrakt] *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 37(Suppl. 1):9-21;
- Krawczyk, P. (2014). Depresja w praktyce lekarza POZ – diagnostyka i farmakoterapia. *Pediatrics i Medycyna Rodzinna* 10(2):174-189;
- Lançon C., DiBenedetti D.B., Lewis S., Davis K., Danchenko N., François C. PMH53 assessing the impact of major depressive disorder (MDD) on family functioning: development of the depression and family functioning scale. *Value in Health* 14 (3) A195, May 2011 https://www.rtihs.org/sites/default/files/DiBenedetti_ISPOR_May2011.pdf
- Lehmann HE. Clinical evaluation and natural course of depression. *The Journal of clinical psychiatry* 1983;44:5.
- Limosin F, Loze JY, Zylberman-Bouhassira M et al. The course of depressive illness in general practice. *Can J Psychiatry* 2004; 49: 119-23.
- Lin SY., Stevens MB. The symptom cluster-based approach to individualize patient-centered treatment for major depression. *J Am Board Fam Med*. 2014 Jan-Feb;27(1):151-9.
- Löthgren M, Hemels M, François C et al. A cost-effectiveness analysis of escitalopram as first line treatment of depression in Sweden. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice* 2004; 9: 153-62
- Majkowicz M., Zdun-Ryżewska A. Ocena jakości życia w zaburzeniach psychicznych – koncepcje, badania, narzędzia pomiaru. *Psychiatria w Praktyce Klinicznej* 2009; 2, 2: 100–114;
- McGahuey CA, Gelemborg AJ, Laukes CA, Moreno FA, Delgado PI, McKnight KM et al. The Arizona Sexual Experience Scale (ASEX): reliability and validity. *J Sex Marital Ther* 2000;26(1):25-40;
- Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *British Journal of Psychiatry* 1979;134:382-9;
- Montgomery SA., Nielsen RZ., Poulsen LH., Häggström L. A randomised, double-blind study in adults with major depressive disorder with an inadequate response to a single course of selective serotonin reuptake inhibitor or serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor treatment switched to vortioxetine or agomelatine. *Hum Psychopharmacol*. 2014 Aug 4
- Narodowy Fundusz Zdrowia, Komunikat DGL, Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych, <http://www.nfz.gov.pl>, ostatni dostęp: 2014.09.11;
- National Institute for Health and Clinical Excellence (2009), Depression in adults. The treatment and management of depression in Adults, CG90, <http://www.nice.org.uk/guidance/cg90>; ostatni dostęp: 2014.09.22;
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Major depressive disorder - vortioxetine [ID583]. <http://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/GID-TAG351>; ostatni dostęp: 2014.09.25;
- NCT00761306. Open-label Safety Extension Study of 5 and 10 mg of Vortioxetine (Lu AA21004) in Long-term Treatment of Major Depressive Disorder in Adults.2
- NCT01152996. Safety and Tolerability of Vortioxetine (LuAA21004) - Open Label Extension Study.
- NCT01323478. Open-label Safety Extension Study of 15 and 20 mg of Vortioxetine (Lu AA21004) in Long-term Treatment of Major

Depressive Disorder in Adults.

- OptumInsight. Vortioxetine cost-effectiveness model in depressed patients with inadequate response to previous antidepressant treatments. Technical report - global model, 2013.
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2014-07/first-time-decisions-not-recommend.docx>; ostatni dostęp: 2014.09.25;
- Psychiatria Kliniczna pod red. A. Bilikiewicza, S. Pużyńskiego, J. Rybakowskiego, J. Wciórki, U&P Wrocław 2002, tom 2;
- Pużyński S., Postępowanie w depresji lekoopornej, FARMAKOTERAPIA W PSYCHIATRII I NEUROLOGII, 2007, 1, 23–29
- Revicki DA, Brown RE, Palmer W, Bakish D, Rosser WW, Anton SF, Feeny D. Modelling the cost effectiveness of antidepressant treatment in primary care. *Pharmacoeconomics*. 1995 Dec;8(6):524-40.
- Revicki DA, Wood M. Patient-assigned health state utilities for depression-related outcomes: differences by depression severity and antidepressant medications. *J Affect Disord*. 1998 Feb;48(1):25-36.
- Rosenbaum JF, Fava M, Hoog SL, Ascroft RC, Krebs WB. Selective serotonin reuptake inhibitors discontinuation syndrome: a randomized clinical trial. *Biol. Psychiatry* 1998; 44: 77–87;
- Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1905-17.
- Rymaszewska, J., Adamowski, T., Pawłowski, T., et al. (2005). Rozpowszechnienie zaburzeń psychicznych – przegląd ważniejszych badań epidemiologicznych. *Postępy Psychiatrii i Neurologii* 14(3):195-200;
- Santaguida P, MacQueen G, Keshavarz H, Levine M, Beyene J, Raina P. Treatment for Depression After Unsatisfactory Response to SSRIs. Comparative Effectiveness Review No. 62. (Prepared by McMaster University Evidence-based Practice Center under Contract No. HSA 290 2007 10060 I.) AHRQ Publication No.12-EHC050-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; April 2012. www.ahrq.gov/clinic/epcix.htm.
- Sapin C, Fantino B, Nowicki M, Kind P. Usefulness of EQ-5D in assessing health status in primary care patients with major depressive disorder. *Health Qual Life Outcomes* 2004;2:20.
- Simpson GM, Angus JWS. A rating scale for extrapyramidal side-effects. *Acta Psychiatr. Scand*. 1970; 212: 11–19;
- Sobocki P, Ekman M, Agren H et al. The mission is remission: health economic consequences of achieving full remission with antidepressant treatment for depression. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 791-8.
- Sobocki P, Ekman M, Agren H, Krakau I, Runeson B, Mårtensson B, Jönsson B. Health-Related Quality of Life Measured with EQ-5D in Patients Treated for Depression in Primary Care. *Value Health*. 2007 Mar-Apr;10(2):153-60.
- Spanish SHN, Ministry of Health and Consumer Affairs (2008). Clinical Practice Guideline on the Management of Major Depression in Adults. http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_424_Adults_Dep_compl_en.pdf; ostatni dostęp: 2014.09.22;
- Sullivan PW, Valuck R, Saseen J et al. A comparison of the direct costs and cost effectiveness of serotonin reuptake inhibitors and associated adverse drug reactions. *CNS Drugs* 2004; 18: 911-32.
- Święcicki Ł. Strategia postępowania terapeutycznego w depresji. *Psychiatria w Praktyce Ogólnolekarskiej* 2006, tom 6, nr 4.
- Taylor MJ, Rudkin L, Bullemor-Day P et al. Strategies for managing sexual dysfunction induced by antidepressant medication. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 5: CD003382.
- The NICE Guideline on the Treatment and Management of Depression in Adults. 2010. The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0016605/>
- W Maier, R Buller, M Philipp, & I Heuser. The Hamilton Anxiety Scale: Reliability, Validity and Sensitivity to Change in Anxiety and Depressive Disorders. *J Affect Disord* 1988;14(1):61-8;
- Ware JE, Sherbourne CD "The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36) I. Conceptual framework and item selection". *Med Care* 1992;30:473-83
- Wittchen, H.U., Jacobi, F., Rehm, J., et al. (2011). The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *European Neuropsychopharmacology* 21:655–679;
- Wojnar M., et al. Badanie rozpowszechnienia zaburzeń depresyjnych wśród pacjentów zgłaszających się do lekarzy rodzinnych. *Psychiatria w Praktyce Ogólnolekarskiej* 2002, tom 2, nr 3.
- World Federation for Mental Health. Depression: A Global Crisis. World Mental Health Day, October 10 2012. http://www.who.int/mental_health/management/depression/wfmh_paper_depression_wmhd_2012.pdf; ostatni dostęp: 2014.09.25;
- World Health Organization, definicja depresji: <http://www.who.int/topics/depression/en/>, ostatni dostęp: 2014.09.18;
- Zorginstituut Nederland. Brintellix®. <http://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/publicaties/geneesmidde-beoordelingen/2014/1408-vortioxetine-brintellix>; ostatni dostęp: 2015.02.13.

Badania wykorzystane do porównań pośrednich w części II AKL wnioskodawcy

- Kasper 2013** Kasper S. (2007) Efficacy of agomelatine, a MT1/MT2 receptor agonist with 5-HT2C antagonistic properties, in major depressive disorder. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)*. 10(5): 661-673.
- Kasper S, Hajak. (2010) Efficacy of the novel antidepressant agomelatine on the circadian rest-activity and depressive and anxiety symptoms in patients with major depressive disorder: a randomized, double-blind comparison with sertraline. *J Clin Psychiatry*. 7(2): 109-120.
- Kasper S, Hajak. (2013) The efficacy of agomelatine in previously-treated depressed patients. *European Neuropsychopharmacology*. 23(8): 814-821.
- REVIVE** Montgomery SA, Nielsen RZ, Poulsen LH, Haggstrom L. (2014) A randomised, double-blind study in adults with major depressive disorder with an inadequate response to a single course of selective serotonin reuptake inhibitor or serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor treatment switched to vortioxetine or agomelatine. *Hum Psychopharmacol*.
- Haggstrom L. (2013a) A randomised, double-blind, parallel-group, active controlled, flexible-dose study evaluating the effects of Lu AA21004 versus agomelatine in adult patients suffering from Major Depressive Disorder with inadequate response to antidepressant treatment (CSR).
- Haggstrom L. (2013b) A randomised, double-blind, study of vortioxetine versus agomelatine in adults with major depressive disorder (MDD) with inadequate response to SSRI/SNRI treatment. *European Neuropsychopharmacology*. 23, S412.
- STAR*D** Boren JJ. (2007) The effectiveness of antidepressant medications: Results from a major new study. *the Behavior Therapist*. 30(5): 96-99.
- Fava M. (2008) Difference in treatment outcome in outpatients with anxious versus nonanxious depression: A STAR*D report. *American Journal of Psychiatry*. 165(3): 342-351.
- Gaynes BN. (2011) Does the presence of accompanying symptom clusters differentiate the comparative effectiveness of second-line medication strategies for treating depression? *Depression and Anxiety*. 28(11): 989-998.
- Gaynes BN. (2009) What did STAR*D teach us? Results from a large-scale, practical, clinical trial for patients with depression. *Psychiatric Services*. 60(11): 1439-1445.
- Haley CL. (2013) The clinical relevance of self-reported premenstrual worsening of depressive symptoms in the management of depressed outpatients: A STAR*D report. *Journal of Women's Health*. 22(3): 219-229.
- Katz AJ. (2012) Distressing adverse events after antidepressant switch in the sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D) trial: Influence of adverse events during initial treatment with citalopram on development of subsequent adverse events with an. *Pharmacotherapy*. 32(3): 234-243.
- Kennedy GJ. (2006) The sequenced treatment alternatives to relieve depression studies: How applicable are the results for older adults? *Primary Psychiatry*. 13(11): 33-36.
- Perlis RH. (2012) Do suicidal thoughts or behaviors recur during a second antidepressant treatment trial? *Journal of Clinical Psychiatry*. 73(11): 1439-1442.
- Rush AJ. (2008) Selecting among second-step antidepressant medication monotherapies: Predictive value of clinical, demographic, or first-step treatment features. *Archives of General Psychiatry*. 65(8): 870-881.
- Rush AJ. (2009) STAR*D: Revising conventional wisdom. *CNS Drugs*. 23(8): 627-647.
- Rush JA. (2006b) Acute and Longer-Term Outcomes in Depressed Outpatients Requiring One or Several Treatment Steps: A STAR*D Report. *Am J Psychiatry*. 163, 1905-1917.
- Thase ME. (2007) Cognitive therapy versus medication in augmentation and switch strategies as second-step treatments: A STAR*D report. *American Journal of Psychiatry*. 164(5): 739-752.
- Trivedi MH. (2007) Maximizing the adequacy of medication treatment in controlled trials and clinical practice: STAR*D measurement-based care. *Neuropsychopharmacology*. 32(12): 2479-2489.
- Trivedi MH. (2013) Increase in work productivity of depressed individuals with improvement in depressive symptom severity. *American Journal of Psychiatry*. 170(6): 633-641.
- Warden D. (2009) What predicts attrition in second step medication treatments for depression?: A STAR D Report. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 12(4): 459-473.
- Zifra MSGW. (2007) Star*D: Lessons Learned for Primary Care. *Primary Psychiatry*. 14(1): 51-58.

14. Załączniki

- Zal. 1. ██████████, Wortioksetyna (Brintellix®) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych. Analiza problemu decyzyjnego. Health Quest, Warszawa 2015,
- Zal. 2. ██████████., Wortioksetyna (Brintellix®) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych. Analiza skuteczności klinicznej. Health Quest, Warszawa 2015,
- Zal. 3. ██████████., Wortioksetyna (Brintellix®) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych. Analiza ekonomiczna. Health Quest, Warszawa 2015,
- Zal. 4. ██████████., Wortioksetyna (Brintellix®) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych. Analiza wpływu na budżet. Health Quest, Warszawa 2015,
- Zal. 5. ██████████, Wortioksetyna (Brintellix®) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych. Analiza racjonalizacyjna. Health Quest, Warszawa 2015.
- Zal. 6. ██████████., Wortioksetyna (Brintellix®) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych. Analiza skuteczności klinicznej. Aneks. Health Quest, Warszawa 2015.