



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Valdoxan (agomelatyna)  
we wskazaniu: leczenie dużych epizodów  
depresyjnych u dorosłych z widocznymi w obrazie  
klinicznym objawami zaburzeń snu lub lęku lub  
anhedonii**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4350-2/2014

Data ukończenia: 20 marca 2014 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy – Servier Polska Sp. z o.o.i wnioskodawcy – ANPHARM Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne SA

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem przedstawiciela Servier Polska 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. Nr 112, poz. 1198, z późn. zm.) 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.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Servier Polska Sp. z o.o. oraz ANPHARM Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne SA

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. Nr 112, poz. 1198, z późn. zm.) 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.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

**Wykaz skrótów**

**Agencja** – Agencja Oceny Technologii Medycznych

**AE** – analiza ekonomiczna

**AKL** - analiza kliniczna

**AOTM** – Agencja Oceny Technologii Medycznej

**APA** – American Psychiatric Association

**AR** – analiza racjonalizacyjna

**ASEX** – (ang. *Arizona Sexual Experience Scale*) – skala oceny funkcji seksualnych Arizona

**AWA** – analiza weryfikacyjna Agencji

**bd** – brak danych

**BIA** – analiza wpływu na budżet

**CANMAT** – Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments

**CBT** – (ang. *Cognitive behavioral therapy*) – terapia kognitywno-behawioralna

**CGI** - (ang. *Clinical Global Impression rating scales*) - Skale ogólnej oceny klinicznej

**ChPL** – Charakterystyka Produktu Leczniczego

**CI** – (ang. – *Confidence Interval*) przedział ufności

**DESS** – (ang. *Discontinuation Emergent Signs and Symptoms*) – skala oceny objawów odstawiennych

**EFTA** – Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu

**HAM-A** - (ang. *Hamilton Anxiety Rating Scale*) - Skala oceny lęku Hamiltona

**HAM-D** - (ang. *Hamilton Depression Rating*) - Skala oceny depresji Hamiltona

**Komparator** – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

**Lek** – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

**LSEQ** (ang. *Leeds Sleep Evaluation Questionnaire*) - kwestionariusz oceny snu Leeds

**MADRS** - (ang. *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*) - Skala oceny depresji Montgomery-Asberg

**MD** – (ang. – *Mean Difference*) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)

**MDD** – (ang. *Major depressive disorder*) depresja duża

**MZ** – Ministra Zdrowia

**NFZ** – Narodowy Fundusz Zdrowia

**NICE** – National Institute for Health and Clinical Excellence

**NNT** – (ang. – *Number Needed to Treat*) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym

**PKB** – produkt krajowy brutto

**Ustawa o refundacji** – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

**Ustawa o świadczeniach** – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

**Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej** – rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji

**Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań** – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r.

w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

**RR** – (ang. – *Relative Risk, Risk Ratio*) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

**RSS** – instrument podziału ryzyka

**SNRI** – (ang. Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors) Inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny

**Sex FX** - Skala oceny funkcji seksualnych Sex FX

**SHAPS** - (ang. *Snaith-Hamilton Pleasure Scale*) - Skala oceny przyjemności Snaitha–Hamiltona

**SSRI** – (ang. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors) Selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny

**Technologia** - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

**TLPD** - Trójcykliczne leki przeciwdepresyjne

**UE** – Unia Europejska

**WFSBP** – World Federation of Societies of Biological Psychiatry

**Wytyczne** – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

---

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o wniosku</b> .....	<b>7</b>
<b>2. Problem decyzyjny</b> .....	<b>9</b>
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	11
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych .....	11
2.4. Problem zdrowotny.....	13
2.5. Wnioskowana technologia medyczna .....	16
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej .....	16
2.5.2. Status rejestracyjny .....	17
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	17
<b>3. Ocena analizy klinicznej</b> .....	<b>18</b>
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	18
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu .....	18
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	29
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne .....	29
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	33
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	33
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania .....	33
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia .....	34
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	34
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	44
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	45
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności .....	46
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	73
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	81
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej .....	82
<b>4. Ocena analizy ekonomicznej</b> .....	<b>84</b>
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne .....	84
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy .....	86
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	92
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	93
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej .....	94
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	94
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	95
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	96
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	101
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	101
<b>5. Ocena analizy wpływu na budżet</b> .....	<b>101</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	101

---

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	103
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	105
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy .....	105
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	108
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet .....	109
<b>6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka .....</b>	<b>110</b>
<b>7. Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>110</b>
<b>8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>110</b>
<b>9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....</b>	<b>111</b>
9.1. Rekomendacje kliniczne .....	111
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	112
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji .....	114
<b>10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach .....</b>	<b>114</b>
<b>11. Opinie ekspertów.....</b>	<b>116</b>
<b>12. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>116</b>
<b>13. Źródła.....</b>	<b>121</b>
<b>14. Załączniki .....</b>	<b>123</b>

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

15.01.2014, znak MZ-PLR-460-20257-1/KB/14

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: Valdoxan (agomelatyna), tabl. powł., 25 mg, 28 tabl.

Wnioskowane wskazanie: leczenie dużych epizodów depresyjnych u dorosłych z widocznymi w obrazie klinicznym objawami zaburzeń snu lub lęku lub anhedonii

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)

[Redacted]

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

[Redacted]

[Redacted]

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:

ANPHARM Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne S.A.

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Les Laboratoires Servier (przedstawiciel podmiotu w Polsce – Servier Polska Sp. z o.o.)

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

1. Servier (Ireland) Industries Ltd. (SII) - Thymanax

Źródło: <http://bil.aptek.pl/servlet/leki/search> [dostęp: 10.03.2014 r.]

## Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

1. + Pharma Arzneimittel GmbH – Sertranorm (sertralina)
2. 123ratio Sp. z o.o. – Sertralina 123ratio (sertralina)
3. Actavis Group PTC EHF – Setalof (sertralina), Efevelon SR (wenlafaksyna), Remirta Oro (mirtazapina)
4. Aurobindo Pharma Limited – Paroxetine Aurobindo (paroksetyna), Sertralina Aurobindo (sertralina), Mirtazapine Aurobindo (mirtazapina)
5. Apotex Europe BV – Lafactin (wenlafaksyna)
6. Arrow Poland – Sertraline Arrow (sertralina)
7. Avrentim Sp. z o.o. – Asentra (sertralina), Trittico CR (trazodon)
8. Axxon Sp. z o.o. – Axyven (wenlafaksyna)
9. Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco A.C.R.A.F. S.P.A. – Trittico CR (trazodon), Trittico XR (trazodon)
10. Biofarm Sp. z o.o. – Paxifar ER (wenlafaksyna), Asertin (sertralina)
11. BlauFarma Group Sp. z o.o. SKA – Asentra (sertralina)
12. Bluefish Pharmaceuticals AB – Sertraline Bluefish (sertralina), Venlafaxine Bluefish XL (wenlafaksyna), Mirtazapine Bluefish (mirtazapina)
13. Delfarma Sp. z o.o. – Alventa (wenlafaksyna), Efectin ER (wenlafaksyna), Asentra (sertralina), Stimuloton (sertralina), ParoGen (paroksetyna), Seroxat (paroksetyna), Mirtagen (mirtazapina), Mirzaten (mirtazapina), Trittico CR (trazodon)
14. Elida Gibbs-Faberge – Seronil (fluoksetyna)
15. Farmacom Sp. z o.o. – Velafax (wenlafaksyna), Velafax XL (wenlafaksyna)
16. Farmalider SA – Restaline (sertralina)
17. Forfarm Sp. z o.o. – Asentra (sertralina), Seroxat (paroksetyna), Mirzaten (mirtazapina), Trittico CR (trazodon)
18. Gedeon Richter Ltd – Jarvis (wenlafaksyna), Rexetin (paroksetyna)
19. Generics (UK) Ltd. – ParoGen (paroksetyna), Sertagen (sertralina), Faxigen XL (wenlafaksyna), Mirtagen (mirtazapina)
20. GlaxoSmithKline Export Ltd. – Seroxat (paroksetyna)
21. Glenmark Pharmaceuticals S.R.O. – Xetanor (paroksetyna)
22. Hand-Prod SP. z o.o. – Asentra (sertralina)
23. Ichem Sp. z o.o. – Seroxat (paroksetyna)
24. ICN Polfa Rzeszów SA – Deprexetin (fluoksetyna), Venlectine (wenlafaksyna)
25. Inpharm Sp. z o.o. – Alventa (wenlafaksyna), Efectin ER (wenlafaksyna), Asentra (sertralina), ParoGen (paroksetyna), Seroxat (Paroksetyna), Mirtagen (mirtazapina), Mirzaten (mirtazapina), Trittico CR (trazodon)
26. Italfarmaco SA – Propax (paroksetyna)
27. ITF Pharma Kereskedelmi ES Szolgálat KFT – Zaredrop (wenlafaksyna), Serestill (paroksetyna)
28. J&P Pharma UK Ltd. – Zortral Pro (sertralina)
29. Krka DD Novo Mesto – Alventa (wenlafaksyna), Olwexya (wenlafaksyna), Tavex (wenlafaksyna), Asentra (sertralina), Sertralina Krka (sertralina), Mirzaten (mirtazapina), Mirzaten Q-Tab (mirtazapina)
30. Mylan S.A.S. – Venlafaxine Mylan (wenlafaksyna)
31. Organon NV – Remeron (mirtazapina)
32. Orion Corporation – Paroxinor (paroksetyna), Oriven (wenlafaksyna), Seronil (fluoksetyna), Miravil (sertralina), Mirtor (mirtazapina)
33. Pfizer SA European Service Center – Zolof (sertralina)
34. Pfizer Europe MA EEIG – Efectin ER (wenlafaksyna)
35. Pharos Pharmaceutical Oriented Services Ltd – Afaxine (wenlafaksyna)
36. Pro.Med.SC Praha AS – Fluxemed (fluoksetyna)
37. Pretium Farm Sp. z o.o. – Mirtagen (mirtazapina)
38. Proterapia Sp. z o.o. – Stimuloton (sertralina), Velaxin ER (wenlafaksyna)
39. Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne – Chemiczne „Synteza” Sp. z o.o. – Andepin (fluoksetyna)
40. PZF Polfa SA – Faxelet ER (wenlafaksyna)
41. Ranbaxy (Poland) Sp. z o.o. – Velaxiran MR (wenlafaksyna), Venlabax MR (wenlafaksyna), Venlafaxine Ranbaxy (wenlafaksyna)
42. Sandoz GmbH – Paxtin (paroksetyna)
43. Sanofi Aventis Sp. z o.o. – Bioxetin (fluoksetyna)
44. Sopharma Warszawa Sp. z o.o. – Depretaxer (wenlafaksyna)
45. Stada Arzneimittel AG – Tifaxin PR (wenlafaksyna), Mirastad (mirtazapina)
46. Symphar Sp. z o.o. – Symfaxin ER (wenlafaksyna)
47. Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. – Mirtazapine Teva (mirtazapina)
48. Tramco Sp. z o.o. – Seroxat (paroksetyna), Trittico CR (trazodon)
49. Vipharm SA – Arketis (paroksetyna)
50. Vitabalans OY – Fluoxetine Vitabalans (fluoksetyna)
51. Wockhardt UK Ltd – Tonpular PR (wenlafaksyna)
52. Woerwag Pharma GmbH & KO.KG – Venlagamma (wenlafaksyna)
53. Wyeth Lederle Pharma GmbH – Efectin (wenlafaksyna)
54. ZF Polpharma SA – Zortral (sertralina), Prefaxine (wenlafaksyna), Fluoxetin Polpharma (fluoksetyna)

Źródło: <http://bil.aptek.pl/servlet/leki/search> [dostęp: 10.03.2014 r.]



## 2. Problem decyzyjny

### 2.1. Przedmiot i historia wniosku

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu 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**, wpłynął do AOTM dnia 15 stycznia 2014 r., pismem znak: MZ-PLR-460-20257-1/KB/14, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji. Do wniosku dołączono komplet analiz:

- [REDAKTOWANE] Agomelatyna (Valdoxan®) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych. Analiza problemu decyzyjnego. [REDAKTOWANE]
- [REDAKTOWANE] Agomelatyna (Valdoxan®) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych. Analiza kliniczna. [REDAKTOWANE]
- [REDAKTOWANE] Agomelatyna (Valdoxan®) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych. Analiza ekonomiczna. [REDAKTOWANE]
- [REDAKTOWANE] Agomelatyna (Valdoxan®) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych. Analiza wpływu na budżet. [REDAKTOWANE]
- [REDAKTOWANE] Agomelatyna (Valdoxan®) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych. Analiza racjonalizacyjna. [REDAKTOWANE]

W związku z rozbieżnościami przedłożonych analiz względem rozporządzenia ws. minimalnych wymagań, Prezes Agencji przekazał do Ministra Zdrowia stosowne uwagi pismem z dnia 11 lutego 2014 r., znak: AOTM-OT-4350-2(3)/TG/2014. Minister Zdrowia (MZ) pismem z dnia 13 lutego 2014 r. znak: MZ-PLR-460-20257-2/KB/14 poinformował wnioskodawcę o zakresie niespełniania wymagań minimalnych przez analizy dołączone do wniosku i zwrócił się o złożenie w terminie 14 dni koniecznych uzupełnień. Do tego czasu Minister Zdrowia zawiesił bieg terminu na rozpatrzenie przedmiotowego wniosku. Poinformował również, że w przypadku upływu terminu uzupełnienia wniosku, postępowanie zostanie podjęte i procedowane w oparciu o zgromadzone dokumenty.

Dnia 3 marca 2014 r., pismem znak MZ-PLR-460-20257-3/KB/14 do AOTM wpłynęły materiały uzupełniające zidentyfikowane braki. Agencja przeprowadziła ostateczną weryfikację wniosku w oparciu o treść załączonych do niego ww. analiz oraz ich uzupełnienia:

- [REDAKTOWANE] Agomelatyna (Valdoxan®) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych. Odpowiedź na pismo nr MZ-PLR-460-20257-2/KB/14. [REDAKTOWANE]

W złożonym wniosku, jako argumenty za objęciem refundacją, podmiot odpowiedzialny wskazuje:

[REDAKTOWANE]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

Wnioskowana technologia była już przedmiotem oceny Agencji. Zlecenie z dnia 15 grudnia 2011 roku dotyczyło wniosku o umieszczenie w wykazie leków refundowanych produktu leczniczego Valdoxan (agomelatyna) 25 mg, tabletki powlekane, 28 tabletek we wskazaniu: leczenie dużych epizodów depresyjnych na zasadzie art. 31i ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych ws przygotowania oceny raportu ws oceny leku oraz stanowiska Rady Konsultacyjnej AOTM.

Wniosek dotyczył umieszczenia ww produktu leczniczego na wykazie leków i wyrobów medycznych przepisywanych chorującym na choroby zakaźne lub psychiczne oraz upośledzonym umysłowo, a także chorującym na niektóre choroby przewlekłe, wrodzone lub nabyte i odpłatności w wysokości 50%.

Tabela 1. Wcześniejsze stanowiska RP Agencji dotyczące wnioskowanego świadczenia

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowisko RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Stanowisko RP nr 5/2012 z dnia 27 lutego 2012 r. w zakresie zakwalifikowania/nie zasadności zakwalifikowania leku Valdoxan (agomelatyna) we wskazaniu: „leczenie dużych epizodów depresyjnych”, jako świadczenia gwarantowanego	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>„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%.</p> <p>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></p> <p>„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

## 2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Dotychczas w Agencji oceniano 6 substancji czynnych stosowanych w leczeniu depresji: tianeptynę, duloksetynę, escitalopram, 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
<b>Tianeptyna</b>			
Coaxil (Tianeptyna) we wskazaniu: leczenie zespołów depresyjnych	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 1/2012 z dnia 16 stycznia 2012 r.  Uchwała Rady	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>„Rada Konsultacyjna uważa za niezasadne usunięcie świadczenia gwarantowanego Coaxil (Tianeptyna) we wskazaniu: leczenie zespołów depresyjnych z wykazu świadczeń gwarantowanych.”</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>„Z uwagi na odmienny mechanizm działania w porównaniu z innymi</p>	Nie dotyczy

	Konsultacyjnej 1/1/2012 z dnia 16 stycznia 2012 r.	refundowanymi lekami przeciwdepresyjnymi, udowodnioną skuteczność i względne bezpieczeństwo stosowania preparatu Coaxil, Rada rekomenduje pozostawienie leku w wykazie świadczeń gwarantowanych w leczeniu zespołów depresyjnych."	
<b>Duloksetyna</b>			
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.	<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.” <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.”	Nie dotyczy
duloksetyna (Cymbalta) w leczeniu epizodów dużej depresji	Stanowisko nr 7/3/19/2009 z dnia 19 października 2009 r.	<u>Zalecenia:</u> „Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych duloksetyny (Cymbalta) w leczeniu epizodów dużej depresji, w ramach wykazu leków refundowanych.” <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.”	Nie dotyczy
<b>Escitalopram</b>			
escitalopram (Mozarin) w leczeniu depresji	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 30/11/2010 dnia 10 maja 2010 r.	<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.” <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.”	Nie dotyczy
<b>Citalopram</b>			
citalopram (Citaxin) w leczeniu epizodów dużej depresji oraz zaburzeń lękowych uogólnionych	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 61/19/2010 z dnia 7 września 2010 r.	<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.” <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.”	Nie dotyczy
<b>Chlorowodorek trazodonu</b>			
chlorowodorek trazodonu o przedłużonym uwalnianiu (Trittico CR) w leczeniu depresji	Stanowisko nr 3/2/18/2009 z dnia 21 września 2009 r.	<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 inh bitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI).” <u>Uzasadnienie:</u> „Trazodon o przedłużonym uwalnianiu (CR) wykazuje porównywalną skuteczność ze zwykłym trazodonem w leczeniu depresji i akceptowalny	Nie dotyczy

		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."	
<b>Chlorowodorek bupropionu</b>			
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.

Źródło: Beers 2008

### Epidemiologia

Rozpowszechnienie epizodu depresji waha się od 4 do 7 % w populacji ogólnej.

Źródło: Wright 2008

Na dolegliwości depresyjne skarży się 30% pacjentów, jednak duża depresję stwierdza się co najwyżej u 10% tej grupy.

Źródło: Beers 2008

### 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 przekaźnika 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.

Źródło: Beers 2008

### 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)

Źródło: Wright 2008

### **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 psychiatrycznych.

#### Objawy behawioralne:

- Obniżenie napeędu psychoruchowego lub pobudzenie psychoruchowe
- Zmieniona mimika twarzy, np. smutny wyraz twarzy (opuszczone kąćki ust), wyostżone 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 (anhedonii)

- Nastroj 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 psychotyczne

- 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.



Źródło: Wright 2008

**Leczenie i cele leczenia**

Leczenie depresji składa się z trzech nachodzących na siebie faz:

- Faza ostrego leczenia, w trakcie której łagodzą 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 wychwyty zwrotnego serotoniny (citalopram i jego izomer escitalopram, fluoksetyna, fluwoksamina, paroksetyna i sertralina), inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (wenlafaksyna i duloksetyna), odwracalne inhibitory monoaminoooksydazy typu A (moklobemid), inne leki (mirtazapina – antagonist presynaptycznych receptorów noradrenergicznych  $\alpha_2$  oraz serotonergicznym 5HT<sub>2A,2C,3</sub>, tryptofan – niezbędny aminokwas będący prekursorem serotoniny). Do klasycznych leków przeciwdepresyjnych zalicza się: trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (inhibitory wychwyty zwrotnego noradrenaliny i serotoniny: amitryptylina, amoksapina, dotieipina, doksepina, imipramina, klomipramina, lofepramina, nortryptylina i trymipramina), leki podobne do trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (maprotylina – czteropierścieniowy selektywny inhibitor wychwyty zwrotnego noradrenaliny, mianseryna – czteropierścieniowy w dużym stopniu wybiórczy inhibitor wychwyty zwrotnego noradrenaliny, trazodon – czteropierścieniowy inhibitor wychwyty zwrotnego serotoniny i antagonist receptora noradrenergicznego  $\alpha_2$ ), nieodwracalne inhibitory monoaminoooksydazy (izokarboksazyd, fenelzyna, tranilcypromina)
- Fizyczne metody leczenia: terapia elektrowstrząsowa, deprivacja snu, przezczaszkowa stymulacja magnetyczna, stymulacja nerwu błędnego, światłoterapia, ćwiczenia fizyczne, neurochirurgia.
- Metody psychologiczne: terapia behawioralna, terapie poznawcze, psychoterapia, terapia interpersonalna, terapia małżeństw lub par.
- Oddziaływanie społeczne.

Źródło: Wright 2008

**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: Beers 2008

**2.5. Wnioskowana technologia medyczna****2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej****Tabela 3. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego [źródło: ChPL Valdoxan]**

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Valdoxan, tabletki powlekane, 25 mg, 28 tabl., EAN 5909990686568
Substancja czynna	agomelatyna
Droga podania	doustna
Mechanizm działania	Agomelatyna jest agonistą melatonergicznym (receptorów MT1 i MT2) i antagonistą receptorów 5-HT2C. Badania wykazują, że agomelatyna nie ma wpływu na wychwyty monoamin i nie ma powinowactwa do receptorów $\alpha$ - i $\beta$ -adrenergicznych, histaminergicznym, cholinergicznym,



dopaminergicznych i benzodiazepinowych. Agomelatyna przywraca rytm okołodobowy w modelach zwierzęcych zakłóconego rytmu okołodobowego. Agomelatyna zwiększa uwalnianie noradrenaliny i dopaminy, szczególnie w korze czołowej i nie ma wpływu na zewnątrzkomórkowe stężenia serotoniny.

Oprócz wnioskowanej technologii lekowej (patrz: Tabela 3) dopuszczone do obrotu są również inne opakowania Valdoxanu w dawce 25 mg zawierające: 7, 14, 28, 42, 56, 84, 98 i 100 tabletek [źródło: <http://bil.aptek.pl/servlet/leki/search>]

### 2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 4. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego [źródło: ChPL Valdoxan]

Procedura rejestracyjna	Centralna (EMA) Podmiot odpowiedzialny: Les Laboratoires Servier
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	1. 19 lutego 2009 r. (data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 lutego 2014 r.) 2. 19 lutego 2009 r. (data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 lutego 2014 r.)
Wnioskowane wskazanie	Wskazanie wnioskowane „leczenie dużych epizodów depresyjnych u dorosłych z widocznymi w obrazie klinicznym objawami zaburzeń snu lub lęku lub anhedonii” jest węższe niż wskazanie rejestracyjne „leczenie dużych epizodów depresyjnych”.
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Zalecana dawka to 25 mg raz na dobę, zażywana doustnie wieczorem przed snem. Po dwóch tygodniach leczenia, jeżeli nie ma poprawy, dawka może być zwiększona do 50 mg raz na dobę, tj. do dwóch tabletek po 25 mg przyjmowanych przed snem.
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	brak
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Zaburzenie czynności wątroby (tj. marskość lub czynna choroba wątroby) lub aktywność aminotransferaz w surowicy 3-krotnie przewyższająca górny zakres normy (produkt Valdoxan jest przeciwwskazany u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby). Jednoczesne stosowanie z silnymi inhibitorami CYP1A2 (np. fluwoksamina, cyprofloksacyna)
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

Lek Valdoxan nie jest zarejestrowany przez FDA [<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/>, dostęp: 11.03.2014 r.]

### 2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 5. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	
Poziom odpłatności	
Grupa limitowa	
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

### 3. Ocena analizy klinicznej

#### 3.1. Alternatywne technologie medyczne

##### 3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Analitik Agencji przeprowadził wyszukiwanie aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego, dotyczących leczenia depresji w bazach bibliograficznych, serwisach internetowych instytucji oraz na stronach internetowych czasopism wydawanych przez towarzystwa naukowe. Wyszukiwaniem objęto rekomendacje wydane w ciągu ostatnich 5 lat (2007-2012), opublikowane w j. polskim lub angielskim. Wykorzystano również rekomendacje kliniczne odnalezione przez wnioskodawcę.

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)

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

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Międzynarodowe	WFSBP, 2013	<p>Leki przeciwdepresyjne są I linią leczenia umiarkowanych lub ciężkich epizodów depresyjnych. Jednocześnie pacjenci przez cały okres leczenia powinni mieć dostęp do ogólnego wsparcia psychoterapeutycznego. Farmakoterapia w połączeniu z psychoterapią jest rekomendowana u pacjentów rozpoczynających leczenie umiarkowanych i ciężkich epizodów depresyjnych oraz w przypadku tyko częściowej odpowiedzi pacjentów na farmakoterapię. Leki przeciwdepresyjne mogą być również wskazane w łagodnych epizodach depresyjnych, choć w wielu przypadkach psycho- i socjoterapia jest wystarczająca.</p> <p>Terapia elektrowstrząsami (EW) powinna być rozważona jako leczenie I rzutu tyko w szczególnych sytuacjach wymagających szybkiego zniesienia objawów ciężkiej depresji (ciężka depresja psychotyczna, ciężka depresja z opóźnieniem psychoruchowym, ciężkie skłonności samobójcze, długotrwała odmowa jedzenia), u pacjentów z wcześniejszą odpowiedzią na EW i u kobiet w ciąży, zwłaszcza w 3 trymestrze ciąży.</p> <p><b>Farmakoterapia:</b> żadna grupa leków przeciwdepresyjnych nie wykazała większej skuteczności nad innymi. Jednakże zalecanymi lekami pierwszego rzutu w umiarkowanej depresji są leki z grupy SSRI i inne nowe leki przeciwdepresyjne (również agomelatyna) oprócz reboksetyny; natomiast w ciężkiej depresji: TCA, SSRI i SNRI (selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego noradrenaliny i serotoniny). W w przypadku ciężkiej depresji u pacjentów hospitalizowanych nieco skuteczniejsze od SSRI okazały się trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (amitrypylina i klomipramina) oraz wenlafaksyna.</p>
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>Psychoterapia jest rekomendowana jako leczenie pierwszego wyboru w przypadku łagodnych i umiarkowanych epizodów dużej depresji (I), w szczególności poparta dowodami klinicznymi terapia kognitywno-behawioralna (CBT) (I), psychoterapia interpersonalna (I), terapia psychodynamiczna (II) oraz terapia rozwiązywania problemów (III). Psychoterapia zalecana jest w postaci sesji indywidualnych (I) oraz grupowych (III).</p> <p>Połączenie psychoterapii i leków przeciwdepresyjnych może być stosowane jako leczenie początkowe w przypadku pacjentów z umiarkowaną i ciężką dużą depresją (I) oraz w łagodniejszych epizodach depresji u pacjentów z problemami psychospołecznymi i interpersonalnymi, konfliktem intrapsychoicznym lub współwystępującymi zaburzeniami Osi II - zaburzenia osobowości, zaburzenia rozwojowe (II).</p> <p><b>Farmakoterapia:</b> skuteczność leków przeciwdepresyjnych jest podobna między po-szczególnymi 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,</p>

		<p>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 monoaminoooksydazy (MAO-I) (np.: fenelzyna, tranilcypromina, izokarboksazyd) jest zalecane wyłącznie u pacjentów, którzy nie odpowiadają na leczenie innymi lekami (I). U pacjentów, którzy preferują terapie alternatywne 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><b>Umiarkowana i ciężka depresja</b></p> <p>U pacjentów z umiarkowaną lub ciężką depresją należy zastosować łącznie farmakoterapię 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. Przy stosowaniu leków z grupy SSRI, należy wziąć pod uwagę:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> zwiększone ryzyko krwawienia, zwłaszcza u osób starszych lub przyjmujących leki uszkadzające śluzówkę przewodu pokarmowego lub wpływające na krzepnięcie;</li> <li><input type="checkbox"/> większą skłonność do interakcji z innymi lekami w przypadku stosowania fluoksetyny, fluoksaminy i paroksetyny, w porównaniu z innymi lekami z grupy SSRI;</li> <li><input type="checkbox"/> większą częstość występowania objawów odstawiennych w przypadku stosowania paroksetyny w porównaniu z innymi lekami z grupy SSRI.</li> </ul> <p>W przypadku przepisywania leków innych niż SSRI, należy wziąć pod uwagę:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> zwiększone prawdopodobieństwo zakończenia leczenia z powodu zdarzeń nie-pożądanych podczas terapii wenlafaksyną, duloksetyną i trójcyklicznymi lekami przeciwdepresyjnymi;</li> <li><input type="checkbox"/> szczególne wymogi dotyczące monitorowania leczenia: wenlafaksyną, duloksetyną, trójcyklicznymi lekami przeciwdepresyjnymi ze względu na zwiększone ryzyko zdarzeń niepożądanych.</li> </ul>
Kanada	CANMAT, 2009	<p>Leczenie dużych zaburzeń depresyjnych u osób dorosłych:</p> <p>I rzut: agomelatyna, bupropion, citalopram, deswenlafaksyna, duloksetyna, escitalopram, fluoksetyna, fluoksamina, mianseryna, milnacipran, mirtazapina, moklobemid, paroksetyna, reboksetyna, sertralina, tianeptyna, wenlafaksyna.</p> <p>II rzut: amitryptylina, klomipramina, kwetiapina, selegilina, trazodon.</p> <p>III rzut: fenelzyna, tranilcypromina</p>
Hiszpania	Ministerstwo Zdrowia, 2008	<p>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).</p> <p>Leki z grupy SSRI (citalopram, escitalopram, fluoksetyna, fluoksamina, paroksetyna, sertralina) zalecane są jako leki I rzutu w ciężkiej depresji (A).</p> <p>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 (#).</p> <p>Nowe leki mogą być zastosowane w przypadku nietolerancji na SSRI (#).</p> <p>Wenlafaksyna powinna stanowić II linię leczenia pacjentów z ciężką depresją (A).</p> <p>Preferowaną metodą psychologiczną w umiarkowanej, ciężkiej lub opornej depresji jest terapia kognitywno-behawioralna (CBT). Terapia interpersonalna może stanowić alternatywę (B).</p> <p>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).</p> <p>Terapia elektrowstrząsowa powinna być rozpatrzona jako alternatywa u dorosłych pacjentów z ciężką dużą depresją (A).</p> <p>Terapia elektrowstrząsowa jest szczególnie wskazana dla pacjentów z ciężką postacią dużej depresji (z wysokim ryzykiem samobójstwa lub ciężkim upośledzeniem fizycznym) w depresji opornej (#).</p> <p>Poziom dowodów</p> <p>1++ Wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne badań RCT lub wysokiej jakości badania kliniczne obarczone bardzo niskim ryzykiem błędu.</p> <p>1+ Prawidłowo zaprojektowane metaanalizy, przeglądy systematyczne badań RCT obarczone niskim ryzykiem błędu</p> <p>1- Metaanalizy, przeglądy systematyczne badań klinicznych lub badania kliniczne obarczone wysokim ryzykiem błędu</p> <p>2++ Wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kohortowych lub badań kliniczno-kontrolnych lub wysokiej jakości badań diagnostycznych, wysokiej jakości badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne testów diagnostycznych obarczone bardzo niskim ryzykiem wysokim prawdopodobieństwem, że zależność jest przypadkowa.</p> <p>2+ Prawidłowo zaprojektowane badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne lub badania diagnostyczne z obarczone niskim ryzykiem błędu i umiarkowanym prawdopodobieństwem, że zależność jest przypadkowa.</p>

		<p>2- Badania kohortowe lub kliniczno-kontrolne obarczone wysokim ryzykiem błędu  3 Badania nieanalityczne, takie jak opisy przypadków czy serie przypadków  4 Opinia eksperta</p> <p>Siła rekomendacji:  A Co najmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny badań RCT, sklasyfikowane jako 1++, bezpośrednio przekładalne na populację docelową, lub wystarczające dowody pozyskane z poziomu badań 1+, bezpośrednio przekładalne na populację docelową i prezentujące spójność wyników  B Dowody pozyskane z badań poziomu 2++, bezpośrednio przekładalnych na populację docelową i prezentujące spójność wyników. Dowody ekstrapolowane z badań poziomu 1++ lub 1+.  C Dowody pozyskane z badań poziomu 2+, bezpośrednio przekładalnych na populację docelową i prezentujące spójność wyników. Dowody ekstrapolowane z badań poziomu 2++.  D Poziom dowodu 3 lub 4.. Wyniki ekstrapolowane z badań poziomu 2+.</p> <p># Najlepsza rekomendowana praktyka kliniczna oparta o doświadczenie kliniczne i konsensus grupy opracowującej wytyczne</p>
Wie ka Brytania	BAP, 2008	<p>Faza aktywnej terapii:  Leki przeciwdepresyjne są postępowaniem I wyboru w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• epizodu MD umiarkowanego lub ciężkiego u osób dorosłych, niezależnie od obecności czynników środowiskowych i podtypu depresji (A),</li> <li>• depresji podprogowej, która trwa dwa lata lub dłużej (A).</li> </ul> <p>Leki przeciwdepresyjne są jedną z możliwości leczenia w przypadku krótkotrwałego epizodu MD łagodnego u osób dorosłych (B), a ich wdrożenie należy rozważyć, gdy w przeszłości występowały epizody depresji o umiarkowanym lub dużym nasileniu (D) lub objawy depresyjne utrzymują się dłużej niż 2–3 miesiące (D).</p> <p>W przypadku epizodu MD ciężkiego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nie zaleca się stosowania oddziaływań psychologicznych i behawioralnych, jako jedynych metod leczenia (B); należy jednak rozważyć rutynowe wdrożenie CBT (A) lub terapii behawioralnej z planowaniem aktywności (B), jako postępowanie uzupełniające leczenie farmakologiczne LPD,</li> <li>• terapeuci stosujący metody oddziaływań psychologicznych i behawioralnych powinni mieć doświadczenie w leczeniu chorych na depresję (B).</li> </ul> <p>Metody samopomocowe z wykorzystaniem poradników :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nie zaleca się rutynowego stosowania CBT z użyciem programów komputerowych i odpowiednich podręczników opartych na zasadach CBT, jako podstawowego leczenia chorych z MD (B).</li> <li>• zastosowanie tych metod można rozważyć u osób z silną motywacją doświadczających epizodu MD łagodnego lub umiarkowanego (B) lub jako uzupełnienie terapii LPD (D).</li> </ul> <p>Intensywne ćwiczenia fizyczne, wykonywane pod nadzorem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w odniesieniu do MD nie można tej metody traktować jako alternatywnego postępowania I wyboru w stosunku do leków przeciwdepresyjnych (D).</li> <li>• można je brać pod uwagę jako leczenie uzupełniające w czasie stosowania LPD (C).</li> </ul> <p>Metody leczenia biologicznego inne niż farmakoterapia  <i>Elektrowstrząsy (EW)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• należy je rozważyć jako leczenie I wyboru u pacjentów z epizodem MD ciężkim, w sytuacjach zagrożenia życia (np. gdy chory odmawia przyjmowania pożywienia lub płynów, w stanie osłupienia depresyjnego, ekstremalnego napięcia wewnętrznego lub przy dużym ryzyku zamachu samobójczego) (B). Wówczas postępowaniem z wyboru są EW dwustronne (B).</li> <li>• metody tej nie zaleca się jako leczenia I wyboru w przypadku depresji bez zagrożenia życia (B).</li> <li>• zastosowanie EW u chorych z MD należy rozważyć, gdy nie ma możliwości zastosowania leczenia I wyboru lub jest ono niedostępne (A), po uwzględnieniu: potencjalnych korzyści i zagrożeń związanych z tą metodą, stopnia ciężkości depresji (w tym obecności objawów psychotycznych) oraz poziomu upośledzenia funkcjonowania. W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia działań niepożądanych pod postacią zaburzeń funkcji poznawczych w pierwszej kolejności można rozważyć zastosowanie EW jednostronnych (B).</li> <li>• po zabiegach EW należy wdrożyć działania profilaktyczne dotyczące nawrotów depresji (A); do rozważenia: LPD w monoterapii, bądź w skojarzeniu z solami litu (B).</li> </ul> <p><i>Powtarzalna przezczaszkowa stymulacja magnetyczna (repetitive transcranial magnetic stimulation – rTMS)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nie zaleca się jej jako postępowania I wyboru w przypadku MD (D).</li> <li>• można ją stosować jedynie w wyspecjalizowanych ośrodkach, w ramach badań klinicznych lub z zachowaniem ścisłego monitorowania wyników leczenia (S).</li> <li>• po zabiegach rTMS należy wdrożyć postępowanie profilaktyczne dotyczące nawrotów</li> </ul>

		<p>depresji (D).</p> <p><i>Stymulacja nerwu błędnego (vagus nerve stimulation):</i> niezalecana jako leczenie I wyboru (D), gdyż dostępne wyniki badań dotyczą zazwyczaj przypadków MD opornych na leczenie i przewlekłych.</p> <p><i>Terapia światłem:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jest wskazana, jako leczenie I wyboru w fazie aktywnej terapii, w przypadku zespołów MD nawracających w okresie wiosny/jesieni (sezonowe zaburzenie afektywne) (A); konieczne jest jednak wdrożenie efektywnego postępowania profilaktycznego włącznie z ewentualnym zastosowaniem LPD (B).</li> <li>• nie jest alternatywą dla LPD jako metoda I wyboru w przypadku MD bez sezonowego wzorca przebiegu (non-seasonal major depression), ale można ją brać pod uwagę, gdy leczenie I wyboru jest niedostępne lub źle tolerowane (C).</li> <li>• nie zaleca się rutynowego łączenia terapii światłem z LPD (A).</li> </ul> <p><u>Leczenie uzupełniające i inne sposoby terapii:</u></p> <p><i>Preparaty dziurawca zwyczajnego</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nie zaleca się jako leczenia I wyboru w przypadku depresji (D), gdyż dostępne są jedynie wstępne wyniki badań o okresie obserwacji średniej długości, nie ma danych dotyczących odległej efektywności i skuteczności w zapobieganiu nawrotom.</li> <li>• można rozważyć w przypadku epizodów MD łagodnych i umiarkowanych, gdy leczenie I wyboru jest niedostępne lub źle tolerowane (A), pod warunkiem stosowania zarejestrowanego preparatu zawierającego wystandaryzowaną ilość wyciągu z dziurawca.</li> </ul> <p><i>Kwasów tłuszczowych omega-3</i> nie zaleca się w monoterapii MD (B).</p> <p><u>Wybór leku:</u></p> <p>W przypadku, gdy nie istnieją żadne specjalne indywidualne czynniki, należy wybierać lek, który będzie lepiej tolerowany oraz bezpieczniejszy w przypadku nadużycia (przedawkowania) (S). Najwięcej badań dotyczy leków z grupy SSRI, które, wraz z innymi nowymi lekami przeciwdepresyjnymi, są lekami I wyboru (D).</p> <p>Starsze, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD) można stosować jedynie w przypadku niepowodzenia terapii lekami I wyboru (D); to samo dotyczy starszych inhibitorów monoaminooksydazy (IMAO) (D), które mogą zalecać jedynie lekarze z dużym doświadczeniem w terapii zaburzeń afektywnych (D).</p> <p>W przypadkach bardzo ciężkich epizodów depresyjnych oraz w sytuacjach, gdy szczególnie ważna jest maksymalna efektywność leku, należy rozważyć zastosowanie TLPD, wenlafaksyny (≥150 mg) lub escitalopramu (20 mg), zamiast innych leków z grupy SSRI (C) lub IMAO (C).</p> <p>W przypadku epizodów depresyjnych z towarzyszącymi objawami psychotycznymi raczej preferuje się stosowanie kombinacji LPD z lekiem przeciwpsychotycznym na początku kuracji, niż LPD w monoterapii (D); nie należy stosować jedynie leku przeciwpsychotycznego (A).</p> <p><b>kategorie jakości danych dotyczących związków przyczynowych i leczenia</b></p> <p>I: dane pochodzące z metaanaliz i RCT*, z co najmniej jednego dużego, poprawnego metodologicznie RCT lub powtarzające się w mniejszych RCT*,</p> <p>II: dane pochodzące z małych, pojedynczych RCT*, z co najmniej jednego badania z grupą kontrolną bez randomizacji lub dane z co najmniej jednego badania pseudoeksperymentalnego innego rodzaju</p> <p>III: dane pochodzące z nieeksperymentalnych badań opisowych, takich jak badania porównawcze bez grupy kontrolnej, badania korelacji i badania kliniczno-kontrolne</p> <p>IV: dane pochodzące z raportów zespołów ekspertów, albo opinie i/lub wnioski oparte na doświadczeniu klinicznym uznanych autorytetów</p> <p><b>kategorie jakości danych dotyczących innych związków niż przyczynowe</b></p> <p>I: dane pochodzące z dużych, reprezentatywnych badań populacyjnych</p> <p>II: dane pochodzące z małych, dobrze zaprojektowanych, chociaż niekoniecznie reprezentatywnych badań populacyjnych</p> <p>III: dane pochodzące z niereprezentatywnych badań, opisów przypadków</p> <p>IV: dane pochodzące z raportów zespołów ekspertów, albo opinie i/lub wnioski oparte na doświadczeniu klinicznym uznanych autorytetów</p> <p><b>siła zalecenia</b></p> <p>A: oparte bezpośrednio na danych kategorii I</p> <p>B: oparte bezpośrednio na danych kategorii II, albo ekstrapolowane z danych kategorii I</p> <p>C: oparte bezpośrednio na danych kategorii III, albo ekstrapolowane z danych kategorii I lub II</p> <p>D: oparte bezpośrednio na danych kategorii IV, albo ekstrapolowane z danych kategorii I, II lub III</p> <p>S: standard opieki klinicznej</p>
Polska	Dudek 2007	<p>Zahamowanie, apatia, zaburzenia poznawcze, brak motywacji, wycofanie społeczne: reboksetyna, dezipramina, sertralina, wenlafaksyna, milnacipran.</p> <p>Lęk (napadowy, uogólniony, społeczny, mieszany): wszystkie leki z grupy SSRI, wenlafaksyna (małe dawki).</p> <p>Niepokój, agitacja, bezsenność: mirtazapina, mianseryna, trazodon, amitriptylina, klomipramina, paroksetyna.</p>




Rybakowski 2011*	<ul style="list-style-type: none"> <li>W depresji z bezsennością: agomelatyna, mianseryna, mirtazapina, trazodon, doksepina</li> <li>W depresji z lękiem: selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, wenlafaksyna, agomelatyna, tianeptyna, moklobemid.</li> <li>W odniesieniu do depresji z anhedonią nie określono rekomendacji.</li> </ul>
------------------	---

Skróty: APA – American Psychiatric Association, BAP – British Association for Psychopharmacology, CANMAT – Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments, NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence, WFSBP – World Federation of Societies of Biological Psychiatry

\* wytyczne wskazane przez eksperta klinicznego. Brak dostępu do publikacji, stąd tekst zaleceń zaczerpnięto bezpośrednio z opinii eksperta.

**Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu leczenie dużych epizodów depresyjnych u dorosłych z widocznymi w obrazie klinicznym objawami zaburzeń snu lub lęku lub anhedonii w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych**

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w 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
Prof. dr hab. Marek Jarema	<p>Leki z grupy SSRI: citalopram, escytalopram, fluoksetyna, fluoksamina, paroksetyna, sertralina.</p> <p>Leki z grupy SNRI: mirtazapina, wenlafaksyna, duloksetyna</p> <p>Leki z grupy TLPD: amitryptylina, doksepina, klomipramina.</p> <p>Leki o innych mechanizmach działania: moklobemid, mianseryna, maprotylina, tianeptyna, trazodon.</p>	Mirtazapina, trazodon	amitryptylina	SSRI lub SNRI	SSRI lub SNRI
	<p>„Nie ma technologii medycznej (leku), która swoim działaniem obejmowałaby wszystkie wskazania, sformułowane na początku formularza. W charakterystykach produktu większości leków przeciwdepresyjnych nie podano wskazania z wyszczególnieniem objawów za wyjątkiem trazodonu (Trittico CR) (zaburzenie depresyjne, w tym przebiegające z lękiem). W epizodzie dużej depresji rekomendowane są leki w zależności od przewagi określonych objawów. Nie dysponuję jednak nawet przybliżonymi danymi, które by odpowiedziały na</p>	<p>„Z podanych w pkt. 5 powodów nie jestem w stanie udzielić informacji. Przypuszczam, iż częściowo jedynie wnioskowana technologia zastąpi stosowanie trazodonu (Trittico CR), mirtazapiny, w bardzo małym odsetku selektywnych inhibitorów wychwytu serotoniny.”</p>	<p>„Nie ma technologii medycznej (leku), która swoim działaniem obejmowałaby wszystkie wskazania, sformułowane na początku formularza.”</p>	<p>„Nie ma technologii medycznej (leku), która swoim działaniem obejmowałaby wszystkie wskazania, sformułowane na początku formularza.”</p>	<p>„polskie standardy leczenia farmakologicznego (Rybakowski J. i in. 2011) zalecają wybór leku w zależności od cech klinicznych depresji. Z cech ujętych we wskazaniu podanym na początku formularza standardy wymieniają następujące:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>W depresji z bezsennością: agomelatynę, mianserynę, mirtazapinę, trazodon, doksepina</li> <li>W depresji z lękiem: selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, wenlafaksynę, agomelatynę, tianeptynę, moklobemid.</li> <li>W odniesieniu do depresji z anhedonią nie określono rekomendacji.</li> </ul>

	pytanie dotyczące odsetka pacjentów.”				Z powyższych danych wynika, że jedynie agomelatyna jest rekomendowana jest w leczeniu zarówno depresji z bezsennością, jak i lękiem. Należy podkreślić, że bezsenność stanowi jedynie część zaburzeń snu, ujętych w definicji wskazania.
--	---------------------------------------	--	--	--	--

Skróty: SNRI – Inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny, SSRI – Selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny, TLPD - trójcykliczne leki przeciwdepresyjne

Poniżej podano substancje stosowane we wnioskowanym wskazaniu zidentyfikowano na podstawie opinii ekspertów i wytycznych klinicznych. Listę produktów leczniczych dostępnych na terenie Polski sporządzono na podstawie bazy MZ <http://bil.aptek.pl/servlet/leki/search>.

- 1) Produkty lecznicze zawierające agomelatynę: Thymanax (brak refundacji).
- 2) Produkty lecznicze zawierające inne substancje stosowane we wnioskowanym wskazaniu:
  - a) Grupa SSRI (selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny):
    - citalopram (brak refundacji): Aurex, Cipramil, Citabax, Cital, Citalopram Blufish, Citalopram Pliva (Citaxin), Citalopram Teva, Citalopram Vitabalans, Citalostad, Citaxin, Citronil, Moylec, Opropram, Pram.
    - escitalopram (brak refundacji): Aciprex, Apoescitaxin ORO, Benel, Betesda, Depralin, Depralin ODT, Deprogen, Elicea, Elicea Q-Tab, Escertal, Escitalopram Pfizer, Escipram, Escitacil, Escitalopram 1A Pharma, Escitalopram Actavis, Escitalopram PharmaSwiss, Escitasan, Esciteva, Escitil, Laprodes, Lenuxin, Lexapro, Lexapro MELTZ, Mozarin, Mozarin Swift, Nexpram, Oroes, Pralex, Pramatis, Pramogen, Savandra, Servenon, Symbescital.
    - fluoksetyna (refundacja): Andepin, Bioxetin, Deprexetin, Fluoxetin Polpharma, Fluoxetine Vitabalans, Fluxemed, Seronil.
    - fluwoksamina (refundacja): Fevarin.
    - paroksetyna (refundacja): Arketis, Dropax, ParoGen, Paroxetine Aurobindo, PAroxinor, Paxtin, Rexetin, Serestill, Seroxat, Xetanor.
    - sertralina (refundacja): Asentra, Asertin, Miravil, Restaline, Sertagen, Sertralina Krka, Sertraline Arrow, Sertraline Aurobindo, Sertraline Bluefish, Sertralinum 123ratio, Sertranorm, Setalof, Stimuloton, Zolof, Zortral Pro, Zortral.
  - b) Grupa SNRI (inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny i noradrenaliny):
    - mirtazapina (brak refundacji): Mirtagen, Mirtastad, Mirtezapine Aurobindo, Mirtazapine Bluefish, Mirtazapine Teva, Mirtor, Mirzaten Q-Tab, Remeron, Remirta Oro.
    - wenlafaksyna (refundacja): Afaxine, Alventa, Axyven, Depretaxer, Efectin, Efectin ER, Efevelon SR, faxigen XL, Faxolet ER, Jarvis, Lafacin, Olwexya, Oriven, Paxifar ER, Prefaxine, Symfaxin ER, Tavex, Tifaxin PR, Tonpular P, Velafax, Veaxin ER, Velaxiran MR, Venlabax MR, Venlafaxine Bluefish XL, Venlafaxine Mylan, Venlafaxine Ranbaxy, Venlagamma, Venlectine, Zaredrop.
    - duloksetyna (brak refundacji): Cymbalta, Duloxetine Boehringer Ingelheim, Xeristar, Yentreve.
  - c) Grupa TLPD (trójcykliczne leki przeciwdepresyjne):
    - amitriptylina (refundacja): Amitriptylinum VP
    - doksepina (brak refundacji): Doxepin, Doxepin Teva
    - klomipramina (refundacja): Anafranil. Hydiphen
  - d) Grupa leków o innym mechanizmie działania:
    - moklobemid (refundacja): Aurorix, Mobemid, Mocloxil, Moklar.
    - mianseryna (refundacja): Deprexolet, Lerivon, Miansec, Miansegen.

- maprotylina (brak refundacji): Ludiomil.
- tianeptyna (refundacja): Aneptinex, Coaxil, Neluptin, Tialera, Tianeptine Sandoz, Tianeptine-Lupin, Tiansal.
- trazodon (refundacja): Trittico CR, Trittico XR.

W przypadku produktów leczniczych objętych refundacją we wnioskowanym wskazaniu szczegółowe informacje odnośnie ich finansowania zawarto w Tabeli 8 [Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. - Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r.]

Tabela 8. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu

Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	UCZ	CD	LF	Wskazania objęte refundacją	PO	DŚ
<b>Grupa limitowa: 183.0, Leki przeciwdepresyjne - trójpierścieniowe</b>								
<b>Amitriptylinum</b>								
Amitriptylinum VP, tabl. powł., 25 mg	60 tabl. (2 blist.po 30 szt.)	5909991048914	7,02	8,33	3,09	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (Leczenie objawów depresji, a zwłaszcza stanów, w których pacjent wymaga uspokojenia) Neuralgie, ból neuropatyczny („off-label”)	30%	6,17
Amitriptylinum VP, tabl. powł., 25 mg	60 tabl. (2 blist.po 30 szt.)	5909991048914	7,02	8,33	3,09	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny	5,24
Amitriptylinum VP, tabl. powł., 10 mg	60 tabl. (2 blist.po 30 szt.)	5909991049010	3,89	4,46	1,23	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (Leczenie objawów depresji, a zwłaszcza stanów, w których pacjent wymaga uspokojenia) Neuralgie, ból neuropatyczny („off-label”)	30%	3,6
Amitriptylinum VP, tabl. powł., 10 mg	60 tabl. (2 blist.po 30 szt.)	5909991049010	3,89	4,46	1,23	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny	3,23
<b>Clomipraminum</b>								
Anafranil, tabl. powł., 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990294916	6,99	8,78	4,63	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny	4,15
Anafranil, tabl. powł., 25 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990295012	11,01	14,76	11,57		bezpłatny	3,19
Anafranil SR 75, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	5909990295111	17,17	23,14	23,14		bezpłatny	0
<b>Grupa limitowa: 184.0, Leki przeciwdepresyjne - inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny</b>								
<b>Fluoxetinum</b>								
Andepin, kaps. twarde, 20 mg	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)	5909991065515	14,02	18,26	13,75	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	8,64
Bioxetin, tabl., 20 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990372317	18,47	22,93	13,75		30%	13,31
Deprexetin, kaps., 20 mg	30 kaps.	5909990747610	15,66	19,98	13,75		30%	10,36
Fluoksetyna EGIS, kaps. twarde, 20 mg	28 kaps.	5909990776955	11,88	15,83	12,83		30%	6,85
Fluoxetin Polpharma, kaps. twarde, 20 mg	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)	5909990770311	15,12	19,42	13,75		30%	9,8
Fluxemed, kaps. twarde, 20 mg	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)	5909990742509	10,37	14,43	13,75		30%	4,81
Seronil, tabl. powł., 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990374311	13,63	16,34	6,88		30%	11,52
Seronil, tabl. powł., 10 mg	10 blist. po 10 szt.	5909990374328	40,65	47,58	22,92		30%	31,54
Seronil, kaps. twarde, 20 mg	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)	5909990374410	19,49	24	13,75		30%	14,38
Seronil, kaps. twarde, 20 mg	100 kaps. (10 blist.po 10 szt.)	5909990374427	56,56	66,99	45,83		30%	34,91
<b>Fluvoxaminum</b>								
Fevarin, tabl. powł., 50 mg	60 tabl.	5909990347728	40,78	46,36	13,75	Choroby psychiczne lub	30%	36,74



Fevarin, tabl. powł., 100 mg	30 tabl.	5909990347827	40,78	46,36	13,75	upośledzenia umysłowe	30%	36,74
<b>Paroxetinum</b>								
Arketis tabletki 20 mg, tabl., 20 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990047109	18,9	23,39	13,75	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	13,77
Parogen, tabl. powł., 20 mg	30 tabl.	5909990425877	17,28	21,68	13,75		30%	12,06
Parogen, tabl. powł., 20 mg	60 tabl.	5909990425884	34,56	41,85	27,5		30%	22,6
Paroxinor, tabl. powł., 20 mg	30 tabl.	5909990798346	9,18	13,18	13,18		30%	3,95
Paxtin 20, tabl. powł., 20 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990010189	18,36	22,82	13,75		30%	13,2
Paxtin 40, tabl. powł., 40 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990010202	36,72	44,12	27,5		30%	24,87
Rexetin, tabl. powł., 20 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991006310	19,85	24,38	13,75		30%	14,76
Xetanor 20 mg, tabl. powł., 20 mg	30 tabl.	5909990570515	18,9	23,39	13,75		30%	13,77
<b>Sertralinum</b>								
Asentra, tabl. powł., 50 mg	28 tabl.	5909990963218	15,77	19,92	12,83	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	10,94
Asentra, tabl. powł., 100 mg	28 tabl.	5909990963317	28,08	34,79	25,67		30%	16,82
Asertin 100, tabl. powł., 100 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990422685	22,14	28,81	27,5		30%	9,56
Asertin 50, tabl. powł., 50 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990422692	9,72	13,75	13,75		30%	4,13
Miravil, tabl. powł., 50 mg	30 tabl.	5909990804344	9,18	13,18	13,18		30%	3,95
Miravil, tabl. powł., 100 mg	30 tabl.	5909990804368	18,36	24,84	24,84		30%	7,45
Sertagen, tabl. powł., 100 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990046621	16,2	22,32	22,32		30%	6,7
Sertagen, tabl. powł., 50 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990046690	8,1	11,87	11,87		30%	3,56
Sertralina KRKA, tabl. powł., 50 mg	30 szt.	5909990919888	8,1	12,05	12,05		30%	3,62
Sertralina KRKA, tabl. powł., 100 mg	30 szt.	5909990919987	16,2	22,57	22,57		30%	6,77
Sertraline Bluefish, tabl. powł., 50 mg	30 tabl.	5909991041106	7,45	11,36	11,36		30%	3,41
Sertraline Bluefish, tabl. powł., 100 mg	30 tabl.	5909991041199	14,9	21,21	21,21		30%	6,36
Sertralinum 123ratio, tabl. powł., 50 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990049943	10,04	14,08	13,75		30%	4,46
Sertralinum 123ratio, tabl. powł., 100 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990049981	18,36	24,84	24,84		30%	7,45
Sertranorm, tabl. powł., 50 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990663040	9,61	13,63	13,63		30%	4,09
Sertranorm, tabl. powł., 100 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990663163	20,3	26,88	26,88		30%	8,06
Setalof, tabl. powł., 50 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990571925	9,72	13,75	13,75		30%	4,13
Setalof, tabl. powł., 100 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990571963	22,14	28,81	27,5		30%	9,56
Stimuloton, tabl. powł., 50 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990994816	18,9	23,39	13,75		30%	13,77
Zolof, tabl. powł., 50 mg	28 tabl.	5909990753116	24,79	29,39	12,83		30%	20,41
Zolof, tabl. powł., 100 mg	28 tabl.	5909990753215	42,81	50,26	25,67	30%	32,29	
Zotral, tabl. powł., 50 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990013982	15,77	19,92	12,83	30%	10,94	
Zotral, tabl. powł., 100 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990569472	28,08	34,79	25,67	30%	16,82	
<b>Grupa limitowa: 187.0. Leki przeciwdepresyjne - inne</b>								
<b>Tianeptinum</b>								
Aneptinex, tabl. powł., 12,5 mg	30 tabl.	5909990862481	16,35	20,34	11,4	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	12,36
Aneptinex, tabl. powł., 12,5 mg	60 tabl.	5909990862498	32,38	39,06	22,81		30%	23,09
Aneptinex, tabl. powł., 12,5 mg	90 tabl.	5909990862504	48,58	57,52	34,21		30%	33,57
Coaxil, tabl. powł., 12,5 mg	30 tabl. (1 blist.po 30 szt.)	5909990370214	20,41	24,6	11,4		30%	16,62
Tianesal, tabl. powł., 12,5 mg	30 tabl.	5909990875245	16,44	20,43	11,4		30%	12,45
<b>Trazodonum</b>								
Trittico CR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990715497	51,84	60,94	34,21	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	36,99
Trittico CR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909990918621	13,82	17,03	8,55		30%	11,05
Trittico CR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	5909990918720	18,14	22,22	11,4		30%	14,24

Venlafaxinum									
Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 kaps. (2 blist.po 14 szt.)	5909990047895	18,9	25,09	23,95	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe Bólowa polineuropatia cukrzycowa („off-label”)	30%	8,33	
Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	28 tabl.	5909990047901	9,18	12,95	11,98	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	4,56	
Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 kaps. (2 blist.po 14 szt.)	5909990047956	36,72	46,67	46,67	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe Bólowa polineuropatia cukrzycowa („off-label”)	30%	14	
Axyven, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 37,5 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990660636	10,69	14,53	11,98		30%	6,14	
Axyven, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990660643	21,71	28,04	23,95		30%	11,28	
Axyven, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990660650	36,94	46,9	46,9		30%	14,07	
Efectin ER 150, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 kaps. (2 blist.po 14 szt.)	5909990494019	38,88	48,93	47,9		30%	15,4	
Efectin ER 75, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 kaps. (2 blist.po 14 szt.)	5909990493913	28,19	34,84	23,95		30%	18,08	
Efevelon SR, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	28 kaps.	5909990715299	9,72	13,52	11,98		30%	5,13	
Efevelon SR, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 kaps.	5909990715350	18,9	25,09	23,95		30%	8,33	
Efevelon SR, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 kaps. (2 blist.po 14 szt.)	5909990715374	39,25	49,32	47,9		30%	15,79	
Faxigen XL 150 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 kaps. (4 blist.po 7 szt.)	5909990721528	30,24	39,86	39,86		30%	11,96	
Faxigen XL 37,5 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990721498	7,56	11,25	11,25		30%	3,38	
Faxigen XL 75 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990721504	15,12	21,12	21,12		30%	6,34	
Faxolet ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	28 kaps.	5909990691760	9,56	13,35	11,98		30%	4,96	
Faxolet ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 kaps.	5909990691883	38,34	48,37	47,9		30%	14,84	
Faxolet ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 kaps.	5909990691906	17,82	23,95	23,95		30%	7,19	
Lafactin, kaps., 37,5 mg	28 kaps. (4 blist.po 7 szt.)	5909990673728	9,72	13,52	11,98		30%	5,13	
Lafactin, kaps., 75 mg	28 kaps. (4 blist.po 7 szt.)	5909990673766	19,44	25,65	23,95		30%	8,89	
Lafactin, kaps., 150 mg	28 kaps. (4 blist.po 7 szt.)	5909990673803	38,88	48,93	47,9		30%	15,4	
Olwexya, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg	28 szt.	5909990663507	18,89	25,07	23,95		Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	8,31
Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 kaps.	5909990795789	12,96	18,85	18,85		Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe Bólowa polineuropatia cukrzycowa („off-label”)	30%	5,66
Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	98 kaps.	5909990795796	43,2	56,41	56,41	30%		16,92	
Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	28 kaps.	5909990795802	6,48	10,11	10,11	30%		3,03	
Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	98 kaps.	5909990795819	22,14	30,66	30,66	30%		9,2	
Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 kaps.	5909990795826	22,68	31,92	31,92	30%		9,58	
Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	98 kaps.	5909990795833	78,84	97,83	97,83	30%		29,35	

We wskazaniu: leczenie dużych epizodów depresyjnych z objawami zaburzeń snu, lęku lub anhedonii

Prefaxine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	28 kaps. (4 blist.po 7 szt.)	5909990727490	11,02	14,88	11,98	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	6,49
Prefaxine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 kaps. (4 blist.po 7 szt.)	5909990727506	21,6	27,92	23,95		30%	11,16
Prefaxine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 kaps. (4 blist.po 7 szt.)	5909990727520	44,06	54,37	47,9		30%	20,84
Symfaksin ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 kaps. (2 blist.po 14 szt.)	5909990048106	22,14	31,36	31,36		30%	9,41
Symfaksin ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 kaps. (2 blist.po 14 szt.)	5909990048397	12,85	18,73	18,73		30%	5,62
Symfaksin ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	20 kaps. (2 blist.po 10 szt.)	5909990048403	6,43	9,26	8,55		30%	3,28
Velafax, tabl., 37,5 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909991093815	14,04	18,05	11,98		30%	9,66
Velafax, tabl., 37,5 mg	56 tabl. (4 blist.po 14 szt.)	5909991093822	28,08	34,72	23,95		30%	17,96
Velafax, tabl., 75 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909991093914	28,08	34,72	23,95		30%	17,96
Velafax, tabl., 75 mg	56 tabl. (4 blist.po 14 szt.)	5909991093921	56,16	67,08	47,9		30%	33,55
Velafax XL, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 75 mg	28 kaps. (2 blist.po 14 szt.)	5909990626670	28,08	34,72	23,95		30%	17,96
Velafax XL, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg	28 kaps. (2 blist.po 14 szt.)	5909990626724	56,16	67,08	47,9		30%	33,55
Velaxin ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 37,5 mg	28 kaps. (2 blist.po 14 szt.)	5909990055982	11,02	14,88	11,98		30%	6,49
Velaxin ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg	28 kaps. (2 blist.po 14 szt.)	5909990056279	21,06	27,35	23,95		30%	10,59
Velaxin ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	28 kaps. (2 blist.po 14 szt.)	5909990056293	43,09	53,35	47,9		30%	19,82
Venlafaxine Bluefish XL, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 kaps.	5909990767601	12,96	18,85	18,85		30%	5,66
Venlafaxine Bluefish XL, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 kaps.	5909990767625	24,03	33,34	33,34		30%	10
Venlectine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 37,5 mg	28 kaps. (4 blist.po 7 szt.)	5909990040971	9,72	13,52	11,98		30%	5,13
Venlectine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg	28 kaps. (4 blist.po 7 szt.)	5909990040995	19,33	25,54	23,95		30%	8,78
Venlectine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	28 kaps.	5909990424672	39,25	49,32	47,9	30%	15,79	
<b>Grupa limitowa: 225.0, Leki przeciwdepresyjne - mianseryna</b>								
<b>Mianserinum</b>								
Deprexolet, tabl. powł., 10 mg	30 tabl. (1 blist.po 30 szt.)	5909991120948	6,53	9,5	9,5	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	2,85
Deprexolet, tabl. powł., 30 mg	30 tabl. (blist.)	5909991121051	21,71	28,51	28,51		30%	8,55
Lerivon, tabl. powł., 10 mg	30 tabl. (1 blist.po 30 szt.)	5909990157716	8,8	11,88	9,78		30%	5,03
Lerivon, tabl. powł., 30 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990157822	25,67	32,66	29,34		30%	12,12
Lerivon, tabl. powł., 60 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990157914	46,2	57,29	57,29		30%	17,19
Miansec, tabl. powł., 10 mg	30 tabl. (1 blist.po 30 szt.)	5909990796618	6,8	9,78	9,78		30%	2,93
Miansec, tabl. powł., 10 mg	90 tabl.	5909990796625	20,41	27,14	27,14		30%	8,14
Miansec 30, tabl. powł., 30 mg	20 tabl. (1 blist.po 20 szt.)	5909991124311	14,04	19,1	19,1		30%	5,73
Miansegen, tabl. powł., 30 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990764242	20,09	26,8	26,8		30%	8,04
Miansegen, tabl. powł., 10 mg	30 tabl.	5909990883813	6,7	9,68	9,68		30%	2,9
Miansegen, tabl. powł., 10 mg	90 tabl.	5909990883820	20,09	26,8	26,8		30%	8,04

We wskazaniu: leczenie dużych epizodów depresyjnych z objawami zaburzeń snu, lęku lub anhedonii

Miansegen, tabl. powł., 30 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	5909990883929	13,39	18,42	18,42		30%	5,53
Miansegen, tabl. powł., 60 mg	30 tabl.	5909991064525	37,91	48,59	48,59		30%	14,58
<b>Grupa limitowa: 227.0, Leki przeciwdepresyjne - inhibitory MAO -moklobemid</b>								
<b>Moclobemidum</b>								
Aurorix, tabl. powł., 150 mg	30 tabl.	590999009481 3	18,68	23,72	17,15	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	11,72
Aurorix, tabl. powł., 300 mg	30 tabl.	590999041981 4	42,34	50,87	34,3		30%	26,86
Mobemid, tabl. powł., 150 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	590999096681 3	12,42	17,15	17,15		30%	5,15
Moklar, tabl. powł., 150 mg	30 tabl.	590999095371 4	12,42	17,15	17,15		30%	5,15

Skróty: UCZ - Urzędowa cena zbytu, CD - Cena detaliczna, LF - Limit finansowania, PO - Poziom odpłatności, DŚ - Dopłata świadczeniobiorcy

### 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparatory dla agomelatyny w populacji dorosłych pacjentów z dużymi epizodami depresyjnymi z widocznymi w obrazie klinicznym objawami zaburzeń snu lub lęku lub anhedonii w analizie wnioskodawcy wskazano 4 substancje, z czego fluoksetyna, paroksetyna i sertralina należą do grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI), natomiast wenlafaksyna do inhibitorów wychwytu zwrotnego noradrenaliny i serotoniny (SNRI). Zestawienie wybranych komparatorów, kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór każdego z komparatorów, wraz z komentarzem Agencji przedstawia poniższa tabela.

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Fluoksetyna	<ul style="list-style-type: none"> <li>leki refundowane w populacji docelowej</li> <li>bezpośrednio porównane z agomelatyną w badaniach klinicznych</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wybór zasadny</li> <li>rekomendowane przez wytyczne: polskie Dudek 2007, międzynarodowe WFSBP 2013, amerykańskie APA 2010, brytyjskie NICE 2009, kanadyjskie CANMAT 2009</li> </ul>
Paroksetyna		
Sertralina		
Wenlafaksyna		
komparator połączony (wszystkie ww leki)		

Skróty: APA – American Psychiatric Association, CANMAT – Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments, NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence, WFSBP – World Federation of Societies of Biological Psychiatry.

Proponowane komparatory stanowią aktualny standard leczenia w świetle rekomendacji klinicznych. W opinii jednego z ekspertów klinicznych najbardziej prawdopodobne byłoby zastąpienie przez wnioskowaną technologię leczenia mirtazapina i trazodonem, choć wśród wymienianych przez niego technologii medycznych stosowanych w leczeniu depresji znalazły się też m. in. ww komparatory.

### 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Do dnia 23.09.2013 r. wnioskodawca zidentyfikował 4 przeglądy systematyczne (Koesters 2013, Pompili 2013, Singh 2012, Fornaro 2010), w tym dwa przeglądy z metaanalizą danych. Agencja przeprowadziła wyszukiwanie przeglądów systematycznych, w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo agomelatyny w leczeniu depresji (wskazanie szersze od wnioskowanego), w porównaniu z dowolnym komparatorem w języku polskim lub angielskim. Przeszukano bazy PubMed, Embase i Cochrane Library. Odnaleziono dodatkowo jeden przegląd systematyczny z metaanalizą Guaiana 2013, który został opublikowany po dacie złożenia wniosku refundacyjnego. Wyniki włączonych badań wtórnych zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną agomelatyny w depresji

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Guaiana 2013</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Brak finansowania (Cochrane Collaboration)</p>	<p><b>Cel:</b> określenie skuteczności agomelatyny w łagodzeniu ostrych objawów dużej depresji w porównaniu z innymi antydepresantami, analiza tolerancji agomelatyny w porównaniu z innymi antydepresantami, analiza działań niepożądanych agomelatyny, włączając częstotliwość działań ubocznych u dorosłych.</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> Cochrane Collaboration's Depression, Anxiety and Neurosis Review Group's Specialised Register (CCDANCTR) do 31 lipca 2013. CCDANCTR zawiera rekordy nt badań RCT z baz: CENTRAL, EMBASE, MEDLINE i PsycINFO.</p>	<p><b>Populacja:</b> dorośli pacjenci z dużą depresją.</p> <p><b>Interwencja:</b> agomelatyna.</p> <p><b>Komparatory:</b> dowolny antydepresant.</p> <p><b>Punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•pierwszorzędowy: liczba osób odpowiadających na leczenie wykazujących redukcję <math>\geq 50\%</math> wg HAM-D, MADRS lub jakiejś innej skali do oceny depresji (np. Beck Depression Inventory) lub CES-D, lub była „duża” lub „bardzo duża” poprawa (1 lub 2 punkty) w CGI-I.</li> <li>•drugorzędowe: <ul style="list-style-type: none"> <li>- liczba osób, które osiągnęły remisję (definiowana jako <math>\leq 7</math> punktów w HAM-D17 lub <math>\leq 8</math> w rozszerzonej wersji HAM-D, <math>\leq 10</math> w MADRS, „nie chory lub wątpliwa choroba umysłowa” w CGI-S lub inna równorzędna wartość w skali oceniającej depresję), preferowano ocenę w skali HAM-D lub MADRAS.</li> <li>- grupowy średni wynik końcowy (group mean scores at endpoint) w HAM-D, MADRAS, CGI-S lub innej skali oceniającej depresję.</li> </ul> </li> </ul> <p>Możliwość przyjęcia oceniano biorąc pod uwagę: całkowity wskaźnik utraty pacjentów z badania, utratę pacjentów z powodu nieskuteczności czy działań niepożądanych.</p> <p>Tolerancję oceniono z uwzględnieniem: łącznej liczby pacjentów z <math>\geq</math> pewnymi skutkami ubocznymi, łącznej liczby pacjentów z następującymi, określonymi skutkami ubocznymi: senność; bezsenność; suchość w ustach; zaparcia; zawroty głowy; niedociśnienie; pobudzenie lub niepokój; życzenie, gesty, próby samobójcze, samobójstwo; nudności lub wymioty; biegunka; dysfunkcje seksualne; nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby; przyrost masy ciała; nadciśnienie.</p> <p><b>Metodyka:</b> badania RCT</p> <p><b>Inne:</b> brak</p>	<p>Do przeglądu włączono 13 badań (4 495 uczestników): CAGO2303, CL3-022, CL3-023, CL3-024, Corruble 2013, Hale 2010, Kasper 2010, Kennedy 2008, Lemoine 2007, Loo 2002, Martinotti 2012, Quera-Salva 2011, Shu 2013. Agomelatynę porównano z paroksetyną, fluoksetyną, sertralina, escitalopramem i wenlafaksyną. Pacjenci byli obserwowani przez 6-12 tygodni.</p> <p><b>Wyniki:</b> Agomelatyna nie wykazała przewagi lub braku przewagi nad innymi lekami przeciwdepresyjnymi w analizowanym pierwszorzędowym punkcie końcowym, odpowiedź na leczenie wyniosła RR=1,01 (95% CI: 0,95; 1,08), p=0,75 w porównaniu do SSRI i RR=1,06 (95% CI: 0,98; 1,16), p=0,16 w porównaniu do wenlafaksyny. Podobne wyniki wykazano dla remisji, gdzie RR=0,83 (95% CI: 0,68; 1,01), p=0,07 w porównaniu do SSRI i RR=1,08 (95% CI: 0,94; 1,24), p=0,73 w porównaniu do wenlafaksyny. Agomelatyna wykazała lepszą tolerancję niż wenlafaksyną pod względem niższego wskaźnika wypadnięcia pacjentów z badania (RR=0,40 [95% CI: 0,24; 0,67], p=0,0005) i ten sam poziom tolerancji co SSRI (RR=0,95 [95% CI: 0,83; 1,09], p=0,44). Agomelatyna powodowała mniejsze ryzyko wystąpienia zawrotów głowy niż wenlafaksyną (RR=0,19 [95% CI: 0,06; 0,64], p=0,007). W odniesieniu do jakości dowodów naukowych istniało umiarkowane ryzyko błędu dla wszystkich wyników z powodu liczby uwzględnionych badań, których nie opublikowano. Obserwowano pewną heterogeniczność, szczególnie pomiędzy publikowanymi i niepublikowanymi badaniami. Wzięte pod uwagę badania prowadzono w warunkach ambulatoryjnych i szpitalnych, co ogranicza uogólnienie wyników do pierwotnej opieki zdrowotnej. Przedstawione wyniki dotyczące skuteczności były dokładne, ale dotyczące tolerancji w większości nieprecyzyjne. Błąd publikacji był zmienny i zależał od wyników badania. W niniejszym przeglądzie uwzględniono niepublikowane badania, co według autorów ograniczyło błąd publikacji. Całkowita jakość metodologiczna badań nie była wysoka. Badania były w większości sponsorowane przez firmę farmaceutyczną produkującą agomelatynę (Servier) i niektóre z nich nie zostały opublikowane. Próby kontaktu z firmą Servier w celu uzyskania dodatkowych informacji o wszystkich nieopublikowanych badaniach zakończyły się niepowodzeniem.</p> <p><b>Wnioski:</b> Agomelatyna nie wykazała istotnej przewagi w skuteczności nad innymi lekami przeciwdepresyjnymi w leczeniu ostrej fazy dużej depresji. Była ona lepiej tolerowana niż paroksetyna i wenlafaksyna pod względem zdarzeń niepożądanych łącznie. Mniejsza liczba pacjentów z grupy agomelatyny wypadła z badania z powodu zdarzeń niepożądanych w porównaniu do grupy sertraliny i i wenlafaksyny, jednak dane te były ograniczone w związku z małą liczbą uczestników w badaniu. Odnaleziono dowody naukowe, które porównywały agomelatynę z małą liczbą innych aktywnych substancji przeciwdepresyjnych. Kilka dostępnych badań dla każdego porównania nie pozwalało na uogólnienie wyników. Co więcej jakość metodyczna tych badań była niska i dlatego brak jest solidnych wniosków, które można wyciągnąć odnośnie skuteczności i tolerancji agomelatyny.</p>
<p>Koesters 2013</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p><b>Cel:</b> przegląd systematyczny opublikowanych i nieopublikowanych krótkoterminowych i długoterminowych badań skuteczności klinicznej i tolerancji agomelatyny w porównaniu z</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci w wieku &gt; 18 lat z dużą depresją jednobiegunową wg klasyfikacji DSM-IV, DSM-IV-TR lub ICD-10.</p> <p><b>Interwencja:</b> agomelatyna w monoterapii</p> <p><b>Komparatory:</b> placebo</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 13 RCT w tym 7 badań nieopublikowanych (CAGO2303/NCT00463242, CAGO2304/NCT00467402, CL3-021/-, CL3-022/-, CL3-023/-, CL3-024/-, CL3-026/-, Goodwin 2009, Kennedy 2006, Loo 2007, Olie 2007, Stahl 2010, Zajacka 2010).</p> <p><b>Wyniki i wnioski autorów:</b> przeprowadzono metaanalizę 13 badań (10 badań dotyczyło leczenia fazy ostrej depresji, 3 zapobiegania nawrotom depresji); wykazano znamienne przewagę</p>



	<p>placebo w leczeniu dużej depresji</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> do lutego 2012: Medline, Cinahl, Embase, PsycInfo, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Central). W celu odnalezienia badań nieopublikowanych autorzy przeszukali strony internetowe firm farmaceutycznych, rejestry i repozytoria badań klinicznych oraz strony europejskich agencji odpowiedzialnych ze rejestracją leków.</p>	<p><b>Punkty końcowe:</b></p> <p><i>I-rzędowe:</i></p> <p>W badaniach krótkoterminowych - wyniki w skali Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD)</p> <p>W badaniach krótkoterminowych odsetek nawrotów.</p> <p><i>II-rzędowe:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zmiany w skali CGI lub jakiegokolwiek innej</li> <li>- wskaźn k odpowiedzi wg skali HRSD, MADRS, CGI-I lub jakiegokolwiek innej</li> <li>- wskaźn k remisji wg skali HRSD, MADRS lub CGI-S</li> <li>- wskaźn ki "drop-out"</li> <li>- liczba zdarzeń niepożądanych</li> </ul> <p><b>Metodyka:</b> opublikowane i nieopublikowane badania, podwójnie zaślepione, równoległe, z randomizacją, kontrolowane placebo</p> <p><b>Inne:</b> brak</p>	<p>agomelatyny w leczeniu ostrej fazy depresji w porównaniu z placebo wg skali HAM-D (MD=-1,51; 99%CI: -2,29; -0,73; metaanaliza 9 badań); nie wykazano różnicy między agomelatyną a placebo w zapobieganiu nawrotom depresji (RR=0,78; 99%CI: 0,41; 1,48; metaanaliza 3 badań). Analiza drugorzędowych punktów końcowych wykazała: znamienne przewagę agomelatyny w porównaniu z placebo pod względem odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie (zmniejszenie wyniku względem wartości początkowej w skali HAM-D, MADRS lub innej skali oceny depresji o co najmniej 50%, uzyskanie oceny 1 lub 2 w skali CGI-I) (RR=0,87; 99%CI: 0,80; 0,94; metaanaliza 10 badań); brak różnicy między agomelatyną a placebo pod względem odsetka pacjentów uzyskujących remisję (uzyskanie nie więcej niż 7 punktów w 17-punktowej skali HAM-D, nie więcej niż 8 punktów w dłuższej skali HAM-D, nie więcej niż 10 punktów w skali MADRS, wynik 1 lub 2 w skali CGI-S) (RR=0,97; 99%CI: 0,89; 1,05; metaanaliza 7 badań). Na podstawie danych z 9 badań wykazano, że profil bezpieczeństwa agomelatyny jest zbliżony do placebo. Pacjenci przyjmujący agomelatynę w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo znacznie rzadziej przerywali leczenie z powodu braku skuteczności (RR=0,60; 95%CI: 0,43; 0,83; metaanaliza 8 badań). Częstość przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (RR=0,90; 95%CI: 0,63; 1,30, metaanaliza 8 badań) oraz częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem (RR=0,98; 95%CI: 0,92; 1,04; metaanaliza 6 badań) nie różniły się istotnie między grupami.</p>
<p>Pompili 2013</p> <p><u>Źródła finansowania:</u></p> <p>Brak jakiegokolwiek wsparcia finansowego</p>	<p><b>Cel:</b> krytyczny przegląd piśmiennictwa nt. skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji agomelatyny w dużych zaburzeniach afektywnych</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> PubMed/Medline, Media Scopus, PsycLit oraz PsycInfo (1980 – Sierpień 2011)</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci z dużą depresją</p> <p><b>Interwencja:</b> agomelatyna</p> <p><b>Komparatory:</b> dowolny</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> odpowiedź na leczenie, liczba remisji, liczba nawrotów, wskaźnik „drop-out”, efekty uboczne</p> <p><b>Metodyka:</b> nie definiowano</p> <p><b>Inne:</b> pełnotekstowe publikacje w j. francuskim lub angielskim</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 12 RCT przeprowadzonych z udziałem pacjentów z de-presją typu MDD (Zajacka 2010, Stahl 2010, Olie 2007, Kennedy 2006, Loo 2002, Goodwin 2009, Martinotti 2010, Kasper 2010, Hale 2010, Kennedy 2008, Lemoine 2007, Montgomery 2004); dodatkowo w przeglądzie opisane są nieopublikowane badania europejskie: CL3-022, CL3-023, CL3-024, CL3-026, CL3-021 i amerykańskie: CAGO178-A2 303, CA-GO178-A2 304)</p> <p><b>Wyniki i wnioski autorów dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa agomelatyny w leczeniu dużej depresji:</b> dane z odnalezionych krótkoterminowych badań klinicznych wskazują na większą skuteczność przeciwdepresyjną agomelatyny, w tym pozytywny wpływ na sen, w porównaniu z placebo. W grupie stosujących agomelatynę znacznie częściej pacjenci uzyskiwali odpowiedź na leczenie lub remisję w porównaniu ze stosującymi placebo (Kennedy 2006, Zajacka 2010, Olie 2007, Stahl 2010). W badaniu Loo 2002 wykazano znamienne przewagę agomelatyny w porównaniu z placebo pod względem redukcji nasilenia lęku. W badaniu, w którym komparatorem była sertralina (Kasper 2010) większe odsetki pacjentów uzyskały odpowiedź na leczenie, szczególnie w podpunktach dotyczących snu, w grupie przyjmujących agomelatynę w porównaniu z komparatorem. W badaniu Montgomery 2004 wykazano mniejszą częstość występowania zdarzeń niepożądanych, zaburzeń seksualnych i objawów odstawiennych w grupie stosujących agomelatynę w porównaniu ze stosującymi paroksetynę.</p> <p>Wśród pacjentów stosujących agomelatynę w porównaniu ze stosującymi wenlafaksynę odnotowywano mniejszą częstość zdarzeń niepożądanych (Kennedy 2008) w tym zaburzeń seksualnych (Lemoine 2007) oraz większą skuteczność w poprawie subiektywnej oceny snu (Lemoine 2007).</p> <p>Wyniki długoterminowego badania klinicznego Goodwin 2009 wskazują na skuteczność przeciwdepresyjną agomelatyny przez okres 24 tyg. i mniejszą częstość nawrotów choroby u pacjentów z ciężką depresją w porównaniu z placebo.</p>
<p>Singh 2012</p> <p><u>Źródła finansowania:</u></p>	<p><b>Cel:</b> podsumowanie i aktualizacja informacji na temat skuteczności agomelatyny w leczeniu dużej depresji</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci z dużą depresją</p> <p><b>Interwencja:</b> agomelatyna</p> <p><b>Komparatory:</b> placebo lub lek antydepresyjny</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 9 RCT (Hale 2010, Kasper 2010, Kennedy 2006, Loo 2002, Kennedy 2008, Olie 2007, Lemoine 2007, Stahl 2010, Zajacka 2010)</p> <p><b>Wyniki i wnioski autorów:</b> wykazano przewagę agomelatyny w dawce 25 mg/d oraz 50 mg/d w</p>

brak informacji	<b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa <b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> PubMed (do 28 czerwca 2011 r.) oraz Cinahl, Cochrane Library, Embase i PsycInfo (nie podano daty)	<b>Punkty końcowe:</b> wyniki w skalach HAMD, MADRS <b>Metodyka:</b> randomizowane, podwójnie zaślepienie badania kliniczne. <b>Inne:</b> brak	porównaniu z placebo pod względem zmniejszenia nasilenia depresji wg skali HAM-D (odpowiednio SMD=-0,23; 95%CI: -0,36; -0,10; metaanaliza 3 badań; SMD=-0,26; 95%CI: -0,41; -0,10; metaanaliza 2 badań). Metaanaliza 5 badań wykazała większą poprawę nasilenia depresji ocenioną skalą HAM-D i MADRS podczas stosowania agomelatyny w porównaniu z lekami przeciwdepresyjnymi (łącznie: paroksetyna, fluoksetyna, sertralina, wenlafaksyna; SMD=-0,11; 95%CI: -0,21; -0,02). Metaanaliza 2 badań agomelatyny w porównaniu z wenlafaksyną nie wykazała różnicy między lekami pod względem zmniejszania nasilenia depresji wg skali HAM-D i MADRS. Nie wykazano znamienych różnic między agomelatyną a placebo i lekami przeciwdepresyjnymi pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych oraz przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.
Fornaro 2010 <u>Źródła finansowania:</u> brak informacji	<b>Cel:</b> przegląd badań przedklinicznych i klinicznych na temat agomelatyny <b>Synteza wyników:</b> jakościowa <b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> Medline, Psycinfo Web of Science (1966 - maj 2009)	<b>Populacja:</b> zaburzenia psychiczne (w tym depresja duża) <b>Interwencja:</b> agomelatyna <b>Komparatory:</b> nie określano <b>Punkty końcowe:</b> nie określano <b>Metodyka:</b> badania RCT <b>Inne:</b> publikacje w j. angielskim	<b>Włączone badania:</b> 8 RCT przeprowadzonych z udziałem pacjentów z depresją typu MDD (Goodwin 2009, Kennedy 2008, Lemoine 2007, Olie 2007, Quera Salva 2007, Kennedy 2006, Montgomery 2004, Loo 2002) <b>Wyniki i wnioski autorów dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa agomelatyny w leczeniu dużej depresji:</b> zarówno badania przeprowadzone z udziałem ludzi jak i badania na modelach zwierzęcych wykazały skuteczność agomelatyny w leczeniu depresji typu MDD. Agomelatyna stosowana przez 6 tygodni w dawce 25 mg/d pomaga przywrócić odpowiednią strukturę snu u pacjentów z depresją. W badaniu klinicznym Lemoine 2007 wykazano przewagę agomelatyny w poprawie subiektywnej oceny snu w porównaniu z wenlafaksyną. Agomelatyna, ze względu na swój profil farmakologiczny, nie powoduje skutków ubocznych takich jak inne leki przeciwdepresyjne (min. zaburzeń żołądkowo-jelitowych, zwiększenia masy ciała, zaburzeń seksualnych, zespołu serotoninowego, bezsenności, zespołu odstawiennego i innych) co skutkuje większą tolerancją w porównaniu z lekami z grupy SSRI i SNRI.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 opracowań wtórnych.

W przeglądzie Koesters 2013 jako komparator wyznaczono wyłącznie placebo. W pozostałych opracowaniach jako komparatory wyznaczono inne leki lub placebo. Wnioski autorów prezentują się następująco.

W przeglądzie Pompili 2013, w badaniu, w którym komparatorem była sertralina większe odsetki pacjentów uzyskały odpowiedź na leczenie, szczególnie w podpunktach dotyczących snu, w grupie przyjmujących agomelatynę w porównaniu z komparatorem. W innym badaniu wykazano mniejszą częstość występowania zdarzeń niepożądanych, zaburzeń seksualnych i objawów odstawiennych w grupie stosujących agomelatynę w porównaniu ze stosującymi paroksetynę.

W przeglądzie Singh 2012 wykazano przewagę agomelatyny w porównaniu z placebo pod względem zmniejszenia nasilenia depresji wg skali HAM-D. Metaanaliza 5 badań wykazała większą poprawę nasilenia depresji ocenioną skalą HAM-D i MADRS podczas stosowania agomelatyny w porównaniu z lekami przeciwdepresyjnymi (łącznie: paroksetyna, fluoksetyna, sertralina, wenlafaksyna), natomiast metaanaliza 2 badań agomelatyny w porównaniu z wenlafaksyną nie wykazała różnicy między lekami pod względem zmniejszania nasilenia depresji wg skali HAM-D i MADRS.

Autorzy przeglądu Fornaro 2010, stwierdzili, iż zarówno badania przeprowadzone z udziałem ludzi jak i badania na modelach zwierzęcych wykazały skuteczność agomelatyny w leczeniu depresji typu MDD. Agomelatyna stosowana przez 6 tygodni w dawce 25 mg/d pomaga przywrócić odpowiednią strukturę snu u pacjentów z depresją

Spośród odnalezionych przeglądów systematycznych za najbardziej wiarygodny, aktualny i niezależny można uznać pracę Guaiana 2013, wykonaną w ramach Cochrane Collaboration. Nie wykazano w niej istotnej przewagi agomelatyny w skuteczności nad innymi lekami przeciwdepresyjnymi w leczeniu ostrej fazy dużej depresji. Ponadto jakość metodyczna włączonych do przeglądu badań była niska i dlatego nie można wyciągnąć solidnych wniosków odnośnie skuteczności i tolerancji agomelatyny.



### 3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

##### 3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W celu zidentyfikowania pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych i metaanaliz dotyczących stosowania agomelatyny w leczeniu dużych epizodów depresyjnych, wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie w następujących bazach danych: Medline (Ovid): 1966 – 23.09.2013, Embase (Ovid): 1980 – 23.09.2013 i Cochrane Library: do 23.09.2013.

Pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeglądów systematycznych i metaanaliz przeszukiwano również bazy danych:

- Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews),
- bazy danych prowadzone przez *Center for Reviews and Dissemination* w Yorku [*Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)*, *NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)*, *Health Technology Assessment (HTA) Database*, *Ongoing Reviews Database*].
- bazy danych na stronach agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym:
  - NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
  - *National Institute for Health Research (NIHR) Health Technology Assessment programme* (<http://www.hta.ac.uk/>),
  - SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*),
  - CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
  - MSAC (*Medical Services Advisory Committee*),
  - NOKC (*Norwegian Knowledge Centre for the Health Services*),
  - NZHTA (*New Zealand Health Technology Assessment*),
  - DACEHTA (*Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment*),
  - FinOHTA (*Finnish Office for Health Technology Assessment*),
  - HAS/ANAES (*Haute Autorité de Santé*),
  - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- stron internetowych agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków (EMA, FDA, URPL),
- referencji odnalezionych doniesień,
- rejestrów badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, Current Controlled Trials: <http://www.controlled-trials.com/>),
- wyszukiwarek internetowych.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza, a następnie sprawdzona przez drugiego. W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie. Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Wyszukiwanie dotyczyło publikacji w językach: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby. W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac.

Analitik Agencji nie wykrył błędów obniżających czułość zastosowanej strategii.

Dnia 29.01.2014 r. w Agencji przeprowadzono wyszukiwanie kontrolne i aktualizujące. Agencja zidentyfikowała jedną dodatkową publikację opublikowaną po dacie złożenia wniosku - Shu 2013,

spełniającą kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy. Wyniki z tego badania wnioskodawca przedstawił w ramach przesłanego do Agencji uzupełnienia.

### 3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	dorośli pacjenci z dużymi epizodami depresyjnymi, czyli tzw. depresją typu MDD (ang. <i>major depressive disorder</i> )	Nie określono	Populacja szersza od tej wskazanej we wniosku. Do objawów typu zaburzenia snu, lęku i anhedonii wnioskodawca odnosi się w punktach końcowych.
Interwencja	agomelatyna dawkowana zgodnie z ChPL	Nie określono	-
Komparatory	leki przeciwdepresyjne (grupa ATC: N06A), finansowane z budżetu państwa, z którymi agomelatynę porównywano bezpośrednio w randomizowanych badaniach klinicznych (tzw. badaniach <i>head-to-head</i> ): fluoksetyna, paroksetyna, sertralina, wenlafaksyna	Nie określono	Komparatory dobrane prawidłowo.
Punkty końcowe	Ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana nasilenia objawów, remisja, odpowiedź na leczenie wg Skali Depresji Hamiltona (HDRS) (HAM-D)</li> <li>zmiana nasilenia objawów, remisja, odpowiedź na leczenie wg Skali Depresji Montgomery-Asberg (MADRS)</li> <li>poprawa, pogorszenie, odpowiedź na leczenie, remisja wg Skali Ogólnej Oceny Klinicznej (CGI)</li> <li>wpływ leczenia na jakość snu</li> <li>wpływ leczenia na odczuwanie lęku</li> <li>wpływ leczenia na zdolność odczuwania przyjemności (anhedonia)</li> <li>wpływ leczenia na funkcje seksualne</li> </ul> Ocena bezpieczeństwa na podstawie wszystkich zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniach	doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia	Analizowane punkty końcowe określono w aspekcie celu analizy, autorzy analizy nie uwzględnili ich bezpośrednio w kryteriach włączenia. Punkty końcowe dobrane prawidłowo, zgodne z celem leczenia.
Typ badań	prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją	badania kliniczne bez randomizacji, opisy przypadków, artykuły przeglądowe i pogładowe, listy do redakcji; (w przypadku małej liczby badań randomizowanych, badania nierandomizowane będą stanowiły źródło informacji uzupełniających, dotyczących bezpieczeństwa)	-
Inne kryteria	<i>Stan publikacji:</i> badania opublikowane w formie pełnotekstowej, badania opisane w dokumentacji rejestracyjnej EMA lub FDA, raporty z badań klinicznych <i>Ograniczenia językowe:</i> publikacje w języku angielskim, polskim, niemieckim i francuskim	<i>Stan publikacji:</i> badania wtórne (przeglądy systematyczne, metaanalizy) opublikowane do 2007 roku włącznie (wysokie ryzyko oparcia wniosków na nieaktualnych danych klinicznych), badania opublikowane jedynie w formie abstraktów konferencyjnych.	-

### 3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 11 pierwotnych badań z randomizacją, w tym 1 badanie porównujące agomelatynę z fluoksetyną (Hale 2010), 2 badania porównujące agomelatynę z

fluoksetyną i placebo (022, 024), 1 badanie porównujące agomelatynę z sertralina (Kasper 2010), 3 badania porównujące agomelatynę z wenlafaksyną (Kennedy 2008, Lemoine 2007, Martinotti 2012) i 4 badania porównujące agomelatynę, paroksetynę i placebo (Loo 2002, Montgomery 2004, 023, CAGO178A2303).

Dowody naukowe skuteczności klinicznej, przedstawione w analizie wnioskodawcy pochodzą z ww badań, natomiast nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

Dane na temat badań 022, 023, 024 wnioskodawca zaczerpnął z raportu Europejskiej Agencji Leków (EMA 2008), natomiast wyniki badania CAGO178A2303 zaczerpnięto z raportu umieszczonego w internetowym rejestrze badań klinicznych firmy Novartis.

Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zamieszczono w Tabela 13.

Tabela 12. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Shu 2013</b>  <u>Źródło finansowania:</u>            Servier</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Randomizowane, dwuramienne, podwójnie zaślepienie.</li> <li>• Typ analizy: ITT</li> <li>• Typ hipotezy: superiority</li> <li>• Międzynarodowe (5 krajów azjatyckich: Chiny i Hong-Kong, Singapur, Malezja, Tajwan i Korea)</li> <li>• Wieloośrodkowe (39)</li> <li>• Podtyp badania: IIA.</li> <li>• Skala Jadad: 5/5 punktów.</li> <li>• Okres leczenia: 8 tyg.</li> <li>• Trwanie badania: sierpień 2006-lipiec 2008.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Agomelatyna: 25 mg/dzień, w przypadku niewystarczającej poprawy, dawka mogła wzrosnąć do 50 mg/dzień po 2 tygodni.</li> <li>• Fluoksetyna: 20 mg/dzień, w przypadku niewystarczającej poprawy, dawka mogła wzrosnąć do 40 mg/dzień po 4 tygodni.</li> </ul> <p>Następnie, dawki dostosowywano i utrzymywano aż do końca badania.</p> <p>Podczas całego trwania badania pacjenci przyjmowali doustnie 2 kapsułki rano i 1 wieczorem raz dziennie.</p> <p>Hipnoza, leki przeciwlękowe i neuroleptyczne były zakazane podczas i przed badaniem w zależności od ich okresu półtrwania. Leczenie hipnozą lub przeciwlękowe musiało być zakończone na wizycie selekcyjnej, chociaż dopuszczono stosowanie zolpidemu aż do 2 tygodni (maksymalna dawka 10 mg/dzień), jeżeli wymagał tego stan pacjenta.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci ambulatoryjni płci męskiej i żeńskiej w wieku 18-65 lat z dużymi epizodami depresyjnymi o umiarkowanej-ciężkiej intensywności wg DSM-IV-TR.</li> <li>- musieli spełniać następujące kryteria: <math>\geq 22</math> wszystkich punktów wg HAM-D17 i <math>\geq 4</math> wg CGI-S, z pojedynczym lub nawracającym epizodem trwającym już <math>\geq 4</math> tygodnie, z/bez cech melancholii, bez sezonowości i cech psychotycznych i nie będącym wynikiem porodu.</li> <li>- fizycznie zdrowi lub ze stabilizacją istotnych chorób na podstawie dokumentacji medycznej, badania fizykalnego i elektrokardiogramu i testów laboratoryjnych (biochemicznych i hematologicznych).</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci z wartością gamma-glutamylotranspeptydazy lub transaminaz <math>&gt; 3</math> razy ponad GGN (<math>&gt; 2</math> razy ponad GGN w China Mainland) lub/i kreatyniny <math>&gt; 150 \mu\text{mol/l}</math> (1,7 mg/dl), i/lub nieprawidłową wartością alfa-fetoproteiny (China Mainland).</li> <li>- z następującymi chorobami współistniejącymi wg DSM IV-TR (zidentyfikowanymi w wyniku międzynarodowego neuropsychiatrycznego mini wywiadu): przewlekła depresja (<math>&gt; 2</math> lat epizodów depresyjnych), zaburzenie dwubiegunowe typu I i II, duże zaburzenie depresyjne nałożone na dystymiczne zaburzenie wg DSM IV-TR (podwójna depresja), występująca aktualnie panika, zaburzenie obsesyjno-kompulsywne, zespół stresu pourazowego, zespół ostrego stresu, zaburzenie schizoafektywne lub typu depresyjnego lub też jakiegokolwiek inne zaburzenie psychotyczne, w tym duża depresja z cechami psychotycznymi.</li> <li>- nadużywanie a alkoholu lub narkotyków lub też uzależnienie w ciągu 12 miesięcy i wszelkie zaburzenia osobowości, które mogłyby zagrozić badaniu.</li> <li>- wystąpienie ryzyka popełnienia samobójstwa przez pacjenta w ocenie badacza lub uzyskali 4 punkty w</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zmiana wartości początkowych do ostatnio ocenianych wg HAM-D17 (ocena nasilenia depresji i postępów objawów depresyjnych). Wtórnie oceniano odpowiedź na leczenie (definiowane jako <math>\geq 50\%</math> spadek wyników w HAM-D17 w stosunku do wartości początkowych) w okresie W0-W8.</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ocena wg CGI-S i CGI-I,</li> <li>- poprawa snu wg LSEQ (zasypianie, jakość snu, przebudzanie, integralność zachowania) i niepokoju wg HAM-A oraz ocena psychiczna i somatyczna.</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- tolerancja i ocena bezpieczeństwa.</li> </ul>

			<p>pozycji 3 wg HAM-D17.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- brak odpowiedzi pomimo otrzymywania wcześniej właściwych dawek dwóch różnych leków antydepresyjnych przez <math>\geq 4</math> tygodnie (w tym fluoksetyny) obecnego epizodu.</li> <li>- z neurologicznymi zaburzeniami (demencją, napadem, zawałem), ciężkimi lub niekontrolowanymi zaburzeniem organicznym (nowotworowymi, sercowo-naczyniowymi, płucnymi lub związanymi z układem pokarmowym, niestabilną cukrzycą typu 1 lub 2).</li> <li>- otrzymywanie jakiegokolwiek z następujących terapii niedawno/jednocześnie: wglądowa i strukturalna psychoterapia (terapia interpersonalna, psychoanaliza, terapia poznawczo-behawioralna) rozpoczęta w ciągu 3 miesięcy od włączenia do badania, terapia światłem rozpoczęta w ciągu 2 tygodni, doustne leki antypsychotyczne w ciągu 4 tygodni, neuroleptyki depot w ciągu 6 miesięcy, terapia elektrowstrząsami w ciągu ostatnich 3 miesięcy. Czas eliminacji (washout) dla antydepresantów wynosił zazwyczaj 1 tydzień (2 tygodnie dla nieselektywnych inhibitorów MAO i leków trójpierścieniowych).</li> </ul> <p><u>Liczebność grup:</u> 628 (ITT) (483 pacjentów zakończyło 8-tyg. leczenie)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 314 w grupie agomelatyny (244),</li> <li>- 314 w grupie fluoksetyny (239).</li> </ul>	
<p><b>Hale 2010</b> <u>Źródło finansowania:</u> Servier</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby</li> <li>• Typ analizy: ITT/ACA</li> <li>• Typ hipotezy: superiority</li> <li>• Okres trwania badania: 8 tygodni</li> <li>• Utrata pacjentów z badania: 11,9% (Agomelatyna), 18,6% (Fluoksetyna)</li> <li>• Liczba ośrodków: 41 (Argentyna, Brazylia, Włochy, Hiszpania, Wielka Brytania)</li> <li>• Liczba pacjentów zrandomizowanych: 515</li> <li>• Płeć męska (%): 23 (Agomelatyna), 21,7 (Fluoksetyna)</li> <li>• Wiek (lata): 41,8 (Agomelatyna), 42,7 (Fluoksetyna)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Agomelatyna 25-50 mg/d (252)</li> <li>• Fluoksetyna 20-40 mg/d (263)</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>kobiety i mężczyźni w wieku od 18 do 65 lat; spełnione kryteria DSM-IV-TR dla ciężkiego epizodu depresji typu MDD potwierdzonej kwestionariuszem MINI; wynik wg skali HAM-D17 <math>\geq 25</math>; wynik wg skali GSI-S <math>\geq 4</math>; wystąpienie, co najmniej 7 spośród objawów od A1 do A9 z kryteriów diagnostycznych dla depresji typu MDD (związanych z funkcjonowaniem zawodowym, codzienną aktywnością społeczną lub relacjami z innymi ludźmi) podczas epizodu depresyjnego (pojedynczy lub nawracający) trwającego co najmniej 4 tygodnie.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>epizod depresyjny z cechami sezonowości, z cechami psychotycznymi lub występujący po porodzie; zamiary samobójcze i/lub tendencje samobójcze podczas trwającego epizodu (ocena 4 w 3 punkcie skali HAM-D17 lub opinia badacza); choroba afektywna dwubiegunowa; objawy niepokoju takie jak napad paniki, zaburzenia</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• poprawa wg skali HAM-D17,</li> <li>• odpowiedź na leczenie wg skali HAM-D17</li> </ul> <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ocean w skali CGI-S i CGI-I,</li> <li>• ocena snu (punkty dotyczące snu w skali HAM-D),</li> <li>• ocena lęku (całkowity wynik w skali HAM-A, wynik psychiczny i wynik objawowy)</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane</li> </ul>

			obsesyjno-kompulsyjne, stres pourazowy, nadużywanie lub uzależnienie od narkotyków; terapia elektrowstrząsami lub psychoterapia na 3 miesiące przed rozpoczęciem badania, terapia światłem na 2 tygodnie przed badaniem; brak odpowiedzi na standardowe dawki dwóch różnych leków antydepresyjnych (w tym fluoksetyny) przez co najmniej 4 tygodnie, podczas trwającego i wcześniejszych epizodów choroby	
<b>Kasper 2010</b> <u>Źródło finansowania:</u> Servier	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby</li> <li>• Typ analizy: ITT/ACA</li> <li>• Typ hipotezy: superiority</li> <li>• Okres trwania badania: 6 tygodni</li> <li>• Utrata pacjentów z badania: 14% (Agomelatyna), 19% (Sertralina)</li> <li>• Liczba ośrodków: 45 (Austria, Francja, Niemcy, Włochy, Polska, Hiszpania)</li> <li>• Liczba pacjentów zrandomizowanych: 313</li> <li>• Płeć męska (%): 26,6 (Agomelatyna), 32,1 (Sertralina)</li> <li>• Wiek (lata): 43,3 (Agomelatyna), 44,6 (Sertralina)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Agomelatyna 25-50 mg/d (154)</li> <li>• Sertralina 50-100 mg/d (159)</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> kobiety i mężczyźni w wieku od 18 do 65 lat, - spełnione kryteria DSM-IV-TR dla depresji typu MDD (epizod pojedynczy lub nawracający) potwierdzonej kwestionariuszem MINI trwającej co najmniej 4 tygodnie; nasilenie depresji umiarkowane do ciężkiego; wynik wg skali HAM-D <math>\geq</math> 22; suma podpunkty 5 (bezsennosc: środek nocy) i 6 (bezsennosc: wczesne godziny poranne) skali HDRS musiała wynosić co najmniej 3 punkty.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> epizod depresyjny z cechami sezonowości, cechami psychotycznymi i katatonicznymi, depresja poporodowa; wysokie ryzyko samobójstwa lub próby samobójcze w przeciągu 6 miesięcy przed kwalifikacją (wynik punktu 3 w skali HDRS powyżej 2); choroba afektywna dwubiegunowa; zaburzenia lękowe takie jak: lęk napadowy, zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne, zespół stresu pourazowego lub ostrego stresu.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• poprawa aktywności i spoczynku w trakcie rytmu dobowego rejestrowanych za pomocą aktygrafu: a) zmiana parametrów rytmu dobowego uzyskanych z zapisu aktygraficznego oszacowana za pomocą Non-Parametric Circadian Rhythms Analysis (NPCRA); b) obiektywna ocena snu przeprowadzona na podstawie zapisu aktygraficznego: efektywność snu, latencja snu, średnia długość czasu przebudzeń podczas snu;</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• subiektywna ocena snu przeprowadzona za pomocą kwestionariuszem LSEQ;</li> <li>• odpowiedź na leczenie wg skali HDRS (HAM-D17) (definiowana, jako co naj-mniej 50-procentowy spadek wyniku w porównaniu z wartością wyjściową);</li> <li>• ocena lęku wg skali HARS;</li> <li>• poprawa stanu pacjenta wg skali CGI-I.</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane</li> </ul>
<b>Kennedy 2008</b> <u>Źródło finansowania:</u> Servier	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby</li> <li>• Typ analizy: ITT/ACA</li> <li>• Typ hipotezy: superiority</li> <li>• Okres trwania badania: 12 tygodni</li> <li>• Utrata pacjentów z badania: 2,2% (Agomelatyna), 8,6% (Wenlafaksyna)</li> <li>• Liczba ośrodków: 43 (Kanada, Francja, Wielka Brytania)</li> <li>• Liczba pacjentów zrandomizowanych: 277</li> <li>• Płeć męska (%): 28</li> <li>• Wiek (lata): 40,9</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Agomelatyna 50 mg/d (137)</li> <li>• Wenlafaksyna 75-150 mg/d (140)</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> spełnione kryteria DSM-IV-TR dla depresji typu MDD; nie mniej niż 20 punktów w skali MADRS; zaprzestanie leczenia lekami antydepresyjnymi na min. 7 dni przed badaniem; aktywność seksualna w czasie 2 tygodni przed badaniem.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> zaburzenia Osi I, włączając aktualne zaburzenia lękowe; MDD z cechami psychotycznymi lub katatonicznymi; choroba afektywna dwubiegunowa; depresja poporodowa; dowody czynnych myśli samobójczych lub próby samobójcze w ciągu ostatnich 6 miesięcy; brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie zgodne z protokołem badania.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek chorych w grupie aktywnych seksualnie pacjentów ze zmniejszeniem objawów depresji (SA-R), u których doszło do spadku o co najmniej 1 punkt w skali oceny funkcji seksualnych (Sex FX Scale);</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie wg skali MADRS (definiowana jako zmniejszenie wyniku o co najmniej 50% w porównaniu z wartością w momencie kwalifikacji do leczenia);</li> <li>• remisja w skali MADRS (definiowana jako wynik nie większy niż 12);</li> <li>• ogólna ocena kliniczna wg skal CGI-S i CGI-I</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p>



				<ul style="list-style-type: none"> <li>• bezpieczeństwo terapii (spontanicznie zgłaszane działania niepożądane).</li> </ul>
<p><b>Lemoine 2007</b> <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Servier</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby</li> <li>• Typ analizy: ITT</li> <li>• Typ hipotezy: non-inferiority</li> <li>• Okres trwania badania: 6 tygodni</li> <li>• Utrata pacjentów z badania: 9% (Agomelatyna), 22% (Wenlafaksyna)</li> <li>• Liczba ośrodków: 56 (Francja, Hiszpania)</li> <li>• Liczba pacjentów zrandomizowanych: 332</li> <li>• Płeć męska (%): 24,8 (Agomelatyna), 32,9 (Wenlafaksyna)</li> <li>• Wiek (lata): 40,7 (Agomelatyna), 39,6 (Wenlafaksyna)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Agomelatyna 25-50 mg/d (165)</li> <li>• Wenlafaksyna 75-150 mg/d (167)</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> kobiety i mężczyźni w wieku od 18 do 65 lat; spełnione kryteria DSM-IV dla depresji typu MDD (epizod pojedynczy lub nawracający) o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu; suma punktów w skali HAM-D <math>\geq 20</math>; brak objawów psychiatrycznych i katatonicznych</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> duże ryzyko popełnienia samobójstwa lub próby samobójcze w ciągu ostatnich 6 miesięcy; choroba afektywna dwubiegunowa; zaburzenia lękowe takie jak: lęk napadowy, zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne, zespół stresu pourazowego lub ostrego stresu; nadużywanie narkotyków lub uzależnienie od narkotyków; depresja oporna na działanie leków przeciwdepresyjnych; elektrowstrząsy (ETC) w ciągu ostatnich 3 miesięcy lub terapia tradycyjna w ciągu ostatniego miesiąca; kliniczne zaburzenia snu (zatykający bezdech senny, zespół niespokojnych nóg); zaburzenia neuroleptyczne (otępienie, drgawki, udar).</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jakość zasypiania oceniana pomocą kwestionariusza Leeds (LSEQ)</li> </ul> <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• subiektywna ocena jakości snu przeprowadzona za pomocą kwestionariusza LSEQ i Pittsburgh Sleep Quality Index questionnaire;</li> <li>• ocena senności w ciągu dnia i dobrego samopoczucia przeprowadzona za pomocą skali VAS;</li> <li>• ogólna ocena kliniczna (skale CGI-S i CGI-I);</li> <li>• odpowiedź na leczenie wg skali HAM-D</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bezpieczeństwo terapii (spontanicznie zgłaszane działania niepożądane).</li> </ul>
<p><b>Loo 2002</b> <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Brak informacji</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby</li> <li>• Typ analizy: ITT/ACA</li> <li>• Typ hipotezy: superiority</li> <li>• Okres trwania badania: 8 tygodni</li> <li>• Utrata pacjentów z leczenia: 19% (Agomelatyna 1mg/d), 31% (Agomelatyna 5 mg/d), 23% (Agomelatyna 25 mg/d), 23% (Paroksetyna), 25% (Placebo)</li> <li>• Liczba ośrodków: 102 (Belgia, Francja, Wielka Brytania)</li> <li>• Liczba pacjentów zrandomizowanych: 711</li> <li>• Płeć męska (%): 33,5</li> <li>• Wiek (lata): 42,3</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Agomelatyna 1 mg/d (141),</li> <li>• Agomelatyna 5 mg/d (147),</li> <li>• Agomelatyna 25 mg/d (137),</li> <li>• Paroksetyna 20 mg/d (147),</li> <li>• Placebo (139)</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> wiek od 18 do 65 lat; spełnione kryteria diagnostyczne DSM-IV dla depresji typu MDD (epizod pojedynczy lub nawracający) i choroby afektywnej dwubiegunowej typu II w fazie depresji; brak cech sezonowości depresji; nie mniej niż 22 punkty w skali HAM-D17</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> redukcja o 20% wyniku w skali HAM-D17 po tygodniowym przyjmowaniu placebo; ciężkie nieustabilizowane choroby lub choroby mogące wpływać na ocenę badania lub rytm dobowy; leczenie innymi lekami psychotropowymi (za wyjątkiem benzodiazepin w ograniczonych dawkach); przyjmowanie leków mogących wpływać na ocenę badania (wpływ na rytm dobowy i nastrój, m.in. <math>\alpha</math>- i <math>\beta</math>-blokery).</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• poprawa wg skali HAM-D17;</li> <li>• odpowiedź na leczenie wg skali HAM-D17 (definiowana jako zmniejszenie wyniku o co najmniej 50% w porównaniu z wartością w momencie kwalifikacji do leczenia);</li> <li>• czas do uzyskania pierwszej odpowiedzi na leczenie;</li> <li>• remisja wg skali HAM-D17 (definiowana jako wynik nie większy niż 7).</li> </ul> <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ocena depresji wg skali MADRS;</li> <li>• ocena lęku wg skali HAM-A;</li> <li>• ogólna ocena kliniczna wg skali CGI;</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bezpieczeństwo terapii (spontanicznie zgłaszane działania niepożądane)</li> </ul>
<p><b>Martinotti 2012</b> <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Brak informacji</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą otwartą</li> <li>• Typ analizy: ITT/ACA</li> <li>• Typ hipotezy: non-inferiority</li> <li>• Okres trwania badania: 8 tygodni</li> <li>• Utrata pacjentów z badania: 10%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Agomelatyna 25-50 mg/d (N=30)</li> <li>• Wenlafaksyna XR 75-150 mg/d (N=30)</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> wiek od 18 do 60 lat; spełnione kryteria diagnostyczne DSM-IV dla depresji typu MDD.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> stan medyczny pacjenta, który mógłby zakłócić ocenę terapii lub być niebezpieczny dla pacjenta (marskość wątroby, niewydolność nerek, niestabilne</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• poprawa anhedonii oceniona skalą SHAPS;</li> </ul> <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ogólna ocena kliniczna wg skali CGI;</li> <li>• ocena depresji wg skali HAM-D;</li> <li>• ocena lęku wg skali HAM-A</li> </ul>

	(Agomelatyna), 30% (Wenlafaksyna) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Liczba ośrodków: 2 (Włochy)</li> <li>• Liczba pacjentów zrandomizowanych: 60</li> <li>• Płeć męska (%): 39</li> <li>• Wiek (lata): 40,2±9,4</li> </ul>		nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze, cukrzyca, drgawki; w wywiadzie choroba afektywna dwubiegunowa, schizofrenia, zaburzenia schizoafektywne, zaburzenia jedzenia, zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne, uzależnienie; stosowanie innych leków przeciwdepresyjnych.	<u>Bezpieczeństwo:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bezpieczeństwo.</li> </ul>
<b>Montgomery 2004</b> <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Servier	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby</li> <li>• Typ analizy: ITT</li> <li>• Typ hipotezy: superiority</li> <li>• Okres trwania badania: 12 tygodni</li> <li>• Utrata pacjentów z badania: 1,6% (Agomelatyna/Agomelatyna)</li> <li>• Liczba ośrodków: bd (Francja, Wielka Brytania, Australia, Kanada)</li> <li>• Liczba pacjentów zrandomizowanych: 192</li> <li>• Płeć męska (%): 30 (Agomelatyna), 35 (Paroksetyna)</li> <li>• Wiek (lata): 42,6 (Agomelatyna), 42,5 (Paroksetyna)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Agomelatyna/Agomelatyna 25 mg/d (61),</li> <li>• Agomelatyna 25 mg/d /Placebo (27)</li> <li>• Paroksetyna/Paroksetyna 20 mg/d (61),</li> <li>• Paroksetyna 20 mg/d /Placebo (43)</li> </ul>	<u>Kryteria włączenia:</u> <i>Kryteria włączenia do pierwszej fazy:</i> wiek powyżej 18 lat; spełnione kryteria DMS-IV dla depresji typu MDD (pojedynczy lub nawracający epizod) potwierdzonej kwestionariuszem MINI; od 18 do 27 punktów w skali MADRS ; <i>Kryteria włączenia do drugiej fazy:</i> nie więcej niż 12 punktów w skali MADRS w 8., 10. lub 12. tygodniu badania <u>Kryteria wykluczenia:</u> zaburzenia Osi I lub II wg DSM-IV; występowanie ciężkich lub niestabilizowanych chorób mogących wpływać na przeprowadzenie badania	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• liczba objawów odstawiennych w pierwszym i drugim tygodniu po zaprzestaniu leczenia antydepresyjnego wg Discontinuation Emergent Signs and Symptoms (DESS)</li> </ul> <u>Drugorzędowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ocena depresji wg skali MADRS;</li> <li>• ocena leku wg skali HAM-A;</li> <li>• ogólna ocena kliniczna wg skali CGI</li> </ul> <u>Bezpieczeństwo:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bezpieczeństwo terapii (spontanicznie zgłaszane działania niepożądane)</li> </ul>
<b>022</b> <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Brak informacji	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby</li> <li>• Typ analizy: ITT/ACA</li> <li>• Typ hipotezy: superiority</li> <li>• Okres trwania badania - 6 tygodni</li> <li>• Utrata pacjentów z badania: 16,5% (Agomelatyna), 14% (Fluoksetyna), 27% (Placebo)</li> <li>• Liczba ośrodków: 74</li> <li>• Liczba pacjentów zrandomizowanych: 419</li> <li>• Płeć męska (%): 31</li> <li>• Wiek (lata): 42,5</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Agomelatyna 25 mg/d (133)</li> <li>• Fluoksetyna 20 mg/d (137)</li> <li>• Placebo (149)</li> </ul>	<u>Kryteria włączenia:</u> kobiety i mężczyźni w wieku od 18 do 59 lat; spełnione kryteria diagnostyczne DSM-IV dla depresji typu MDD (pojedynczy lub nawracający epizod); brak cech psychotycznych i atypowych depresji; wynik wg skali HAM-D $\geq 22$ ; w momencie włączenia do badania wynik w skali HAM-D nie mógł zmniejszyć się o więcej niż 20% , w porównaniu z wynikiem pierwszej oceny pacjenta; wynik wg skali GSI-S $\geq 4$ . <u>Kryteria wykluczenia:</u> bd	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ocena objawów depresji wg skali HAM-D</li> </ul> <u>Drugorzędowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• poprawa stanu pacjenta wg skal CGI;</li> <li>• poprawa objawów choroby wg skali MADRS;</li> <li>• ocena lęku wg skali HAM-A;</li> <li>• jakość snu wg kwestionariusza LSEQ</li> </ul> <u>Bezpieczeństwo:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenie niepożądane</li> </ul>
<b>023</b> <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Brak informacji	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby</li> <li>• Typ analizy: ITT/ACA</li> <li>• Typ hipotezy: superiority</li> <li>• Okres trwania badania - 6 tygodni</li> <li>• Utrata pacjentów z badania: 16% (Agomelatyna), 16% (Paroksetyna), 16% (Placebo)</li> <li>• Liczba ośrodków: 45 w 10-ciu krajach</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Agomelatyna 25 mg/d (142)</li> <li>• Paroksetyna 20 mg/d (138)</li> <li>• Placebo (137)</li> </ul>	<u>Kryteria włączenia:</u> kobiety i mężczyźni w wieku od 18 do 59 lat; spełnione kryteria diagnostyczne DSM-IV dla depresji typu MDD (pojedynczy lub nawracający epizod); brak cech psychotycznych i atypowych depresji; wynik wg skali HAM-D $\geq 22$ ; brak lub występowanie cech sezonowych depresji. <u>Kryteria wykluczenia:</u> bd	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ocena objawów depresji wg skali HAM-D;</li> </ul> <u>Drugorzędowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• poprawa stanu pacjenta wg skal CGI;</li> <li>• poprawa objawów choroby wg skali MADRS;</li> <li>• ocena lęku wg skali HAM-A;</li> <li>• jakość snu wg kwestionariusza LSEQ</li> </ul> <u>Bezpieczeństwo:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenie niepożądane</li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>Liczba pacjentów zrandomizowanych: 417</li> <li>Płeć męska (%): 25,4</li> <li>Wiek (lata): 40,9</li> </ul>			
<b>024</b> <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Brak informacji	<ul style="list-style-type: none"> <li>Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby</li> <li>Typ analizy: ITT/ACA</li> <li>Typ hipotezy: superiority</li> <li>Okres trwania badania: 6 tygodni</li> <li>Utrata pacjentów z badania: 27% (Agomelatyna 25 mg/d), 34% (Agomelatyna 50 mg/d), 22% (Fluoksetyna), 27% (Placebo)</li> <li>Liczba ośrodków: 75 w 7-miu krajach</li> <li>Liczba pacjentów zrandomizowanych: 607</li> <li>Płeć męska (%): 27,5</li> <li>Wiek (lata): 40,9</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Agomelatyna 25 mg/d (150)</li> <li>Agomelatyna 50 mg/d (151)</li> <li>Fluoksetyna (148)</li> <li>Placebo (158)</li> </ul>	<u>Kryteria włączenia:</u> kobiety i mężczyźni w wieku od 18 do 59 lat; spełnione kryteria diagnostyczne DSM-IV dla depresji typu MDD (pojedynczy lub nawracający epizod); brak cech psychotycznych i atypowych depresji; wynik wg skali HAM-D $\geq$ 22. <u>Kryteria wykluczenia:</u> bd	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>ocena objawów depresji wg skali HAM-D;</li> </ul> <u>Drugorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>poprawa stanu pacjenta wg skal CGI;</li> <li>poprawa objawów choroby wg skali MADRS;</li> <li>ocena lęku wg skali HAM-A;</li> <li>jakość snu wg kwestionariusza LSEQ.</li> </ul> <u>Bezpieczeństwo:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>zdarzenie niepożądane</li> </ul>
<b>CAGO178A2303</b> <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Novartis Pharmaceuticals Corporation	<ul style="list-style-type: none"> <li>Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby</li> <li>Typ analizy: ITT</li> <li>Typ hipotezy: brak danych</li> <li>Okres trwania badania: 8 tygodni</li> <li>Utrata pacjentów z badania: 21,3% (Agomelatyna), 22,6% (Paroksetyna), 24,7% (Placebo)</li> <li>Liczba ośrodków: 51 USA</li> <li>Liczba pacjentów zrandomizowanych: 503</li> <li>Płeć męska (%): 37,6</li> <li>Wiek (lata): 42,9<math>\pm</math>12,53</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Agomelatyna 25-50 mg/d (169)</li> <li>Paroksetyna (168)</li> <li>Placebo (166)</li> </ul>	<u>Kryteria włączenia:</u> kobiety i mężczyźni w wieku od 18 do 70 lat; spełnione kryteria diagnostyczne DSM-IV dla depresji typu MDD (pojedynczy lub nawracający epizod); wyn k wg skali HAM-D $\geq$ 22. <u>Kryteria wykluczenia:</u> brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie paroksetyną; wcześniejsza terapia agomelatyną; w wywiadzie choroba afektywna dwubiegunowa (typ I lub II), schizofrenia, zaburzenia schizoafektywne, psychozy, zaburzenia odżywiania, zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne, inne zaburzenia Osi I DSM-IV, stosowanie innych leków przeciwdepresyjnych.	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>ocena objawów depresji wg skali HAM-D17</li> </ul> <u>Drugorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>ocena funkcji seksualnych wg skali ASEX</li> <li>poprawa stanu pacjenta wg skali CGI-I (wynik 1 lub 2);</li> <li>odsetek pacjentów z remisją wg skali HAM-D17 (wynik równy 7);</li> <li>ocena objawów depresji i lęku w skali HAD</li> </ul> <u>Bezpieczeństwo:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>bezpieczeństwo i tolerancja</li> </ul>

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 11 randomizowanych badań klinicznych agomelatyny (Tab. 4). Wszystkie włączone badania były wieloośrodkowe. Liczba zaangażowanych ośrodków badawczych wahała się od 37 (Kasper 2010) do 102 (Loo 2002). W jednym badaniu (Montgomery 2004) nie podano liczby ośrodków. Badanie Martinotti 2012 przeprowadzono we Włoszech, badanie CAGO178A2303 w USA, natomiast pozostałe badania były międzynarodowe. Liczba zrandomizowanych pacjentów wynosiła od 60 (Martinotti 2012) do 711 (Loo 2002). Okres obserwacji w większości badań wynosił 6-8 tygodni, jedno badanie trwało 12 tygodni (Kennedy 2008). Natomiast w badaniu Montgomery 2004 przedstawiono wyniki dla 2-tygodniowego okresu przerwania leczenia po 12 tygodniach terapii.

We wszystkich włączonych do przeglądu badaniach klinicznych głównym kryterium kwalifikacji było rozpoznanie depresji typu MDD. W badaniu Kennedy 2008 dodatkowym kryterium była aktywność seksualna, a w badaniu Montgomery 2004 remisja depresji po 12 tygodniach leczenia (kryterium kwalifikacji do fazy odstawienia leczenia). Do badania Loo 2002 kwalifikowano również pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową typu II (z hipomanią) w fazie depresji (końcowy odsetek pacjentów z tą chorobą wyniósł 2,9% w grupie przyjmujących agomelatynę 25 mg i 1,4% w grupie przyjmujących paroksetynę).

Agomelatynę w badaniach stosowano przeważnie w dawce 25-50 mg/d. Dawkę leku zwiększano do 50 mg/d w przypadku niewystarczającego złagodzenia objawów depresji.

W przeglądzie systematycznym uwzględniono wyłącznie wyniki dla grup, w których agomelatynę stosowano w dawkach zarejestrowanych, czyli 25 i 50 mg/d (w odniesieniu do badania Loo 2002 nie brano pod uwagę wyników z grup z agomelatyną w dawce 1 oraz 5 mg/d).

Komparatorami dla agomelatyny we włączonych do przeglądu badaniach były: wenlafaksyna (3 badania), paroksetyna (4 badania), fluoksetyna (3 badania) oraz sertralina (1 badanie). Celem 3 badań (Loo 2002, Montgomery 2004, 023), w których stosowano paroksetynę oraz dwóch badań (022, 024) w których stosowano fluoksetynę nie było bezpośrednie porównanie leków z agomelatyną, lecz porównanie agomelatyny z placebo. W powyższych badaniach fluoksetyna i paroksetyna stanowiły pozytywną kontrolę służącą do walidacji czułości badania, gdyż są to leki o udowodnionej skuteczności w leczeniu dużych epizodów depresyjnych.

W uzupełnieniu przesłanym przez wnioskodawcę uwzględniono również odnalezione przez analityka AOTM, badanie RCT – Shu 2013, gdzie porównywano agomelatynę z fluoksetyną.

Tabela 13. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy [na podstawie Analizy klinicznej wnioskodawcy]

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza
<b>Skala oceny depresji Hamiltona (HAM-D)</b>	Pierwotna wersja kwestionariusza zawiera 21 punktów, jednakże ostatnie cztery punkty nie mierzą nasilenia depresji, więc często stosuje się jego skróconą 17-punktową wersję (HDRS-17; HAM-D17). Każdy z punktów jest oceniany w skali od 0 do 4. W przypadku skali 17-punktowej: wynik 0-7 świadczy o braku zaburzeń depresyjnych, wynik 8-12 o łagodnej depresji, wyn k 13-17 oznacza depresję o nasileniu umiarkowanym, 18-29 ciężką depresję, 30-52 bardzo ciężką depresję. Wyższy wynik w skali HAM-D oznacza większe nasilenie objawów depresji. Brak jest konsensusu w sprawie minimalnej, klinicznie istotnej różnicy między grupami w skali HAM-D17. W publikacji z badania klinicznego agomelatyny zaznaczono, że różnica 3 punktów między grupami w skali HDRS jest prawdopodobnie mało istotna klinicznie. W innych publikacjach stwierdzono natomiast, że różnica 2 punktów w powyższej skali jest wystarczająca do określenia istotności klinicznej.
<b>Skala oceny depresji Montgomery-Asberg (MADRS)</b>	Skala oceny depresji Montgomery-Asberg (ang. <i>Montgomery-Asberg Depression Rating Scale</i> , MADRS) skala pomiaru nasilenia zaburzeń depresyjnych u pacjentów z zaburzeniami nastroju. Kwestionariusz składa się z 10-ciu punktów ocenianych w skali od 0 do 6. Wynik skali MADRS w zakresie 0-11 świadczy o braku zaburzeń depresyjnych, wyn k 12-19 o łagodnej depresji, wynik 20-28 oznacza depresję o nasileniu umiarkowanym, 29-43 – ciężką depresję, 44-60 – bardzo ciężką depresję. Wyższy wynik w skali MADRS oznacza większe nasilenie objawów depresji. Minimalna, klinicznie istotna różnica została oszacowana na 1,6-1,9 punktu w populacji pacjentów z depresją
<b>Skale ogólnej oceny klinicznej CGI</b>	Skale ogólnej oceny klinicznej (CGI, ang. <i>Clinical Global Impression rating scales</i> ) są stosowane do oceny nasilenia objawów choroby, odpowiedzi na leczenie i skuteczności leczenia w badaniach klinicznych dotyczących populacji pacjentów z zaburzeniami psychicznymi. Skala CGI-I (ang. <i>Clinical Global Impression – Improvement</i> ) to 7-punktowa skala służąca do oceny w jakim stopniu stan pacjenta uległ poprawie lub pogorszeniu w porównaniu do stanu początkowego przed rozpoczęciem leczenia. Ocena 1 w skali CGI-I oznacza bardzo dużą poprawę, 2 – dużą poprawę, 3 – małą poprawę, 4 – brak zmian, 5 – małe pogorszenie, 6 – duże pogorszenie, 7 – bardzo duże pogorszenie. Skala CGI-S (ang. <i>Clinical Global Impression – Severity</i> ) to 7-punktowa skala służąca do oceny ciężkość objawów choroby w momencie przeprowadzenia wywiadu na podstawie doświadczenia lekarza. Ocena 1 w skali CGI-S oznacza stan normalny, brak objawów choroby, 2 – stan na pograniczu choroby psychicznej, 3 – oznacza, że pacjent lekko choroby, 4 – pacjent umiarkowanie chory, 5 – pacjent wyraźnie chory, 6 – pacjent ciężko chory, 7 – pacjent bardzo ciężko chory.
<b>Skala oceny lęku Hamiltona (HAM-A)</b>	Skalę oceny lęku Hamiltona (ang. <i>Hamilton Anxiety Rating Scale</i> , HAM-A) stworzono do oceny lęku jako objawu choroby, łącznie z aspektami fizjologicznymi, psychicznymi i behawioralnymi. Została dostosowana do oceny lęku u osób dorosłych i dzieci. Wynik w skali HAM-A opiera się na subiektywnej ocenie osoby przeprowadzającej wywiad. Skala HAM-A składa się z 14 pytań. Siedem podpunktów opisuje psychiczny aspekt lęku, a drugie siedem – somatyczne przejawy lęku. Każdy punkt oceniany jest w 5-punktowej skali, od 0 do 4 pkt. Zero punktów oznacza brak objawów lęku, 1 punkt – łagodne nasilenie, 2 punkty – umiarkowane nasilenie, 3 punkty – ciężkie nasilenie, a 4 punkty – obezwładniające nasilenie lęku. Całkowita możliwa do uzyskania ocena wynosi 56 punktów. Zarówno w części dotyczącej aspektów psychicznych lęku jak i aspektów somatycznych można uzyskać od 0 do 28 punktów. Łagodny poziom nasilenia lęku określa się u osób, które uzyskały 18–24 punkty, umiar-kowany w przypadku uzyskania 25–30 punktów, a ciężki – powyżej 30 punktów w skali HAM-A. Skala HAM-A jest przydatna do oceny skuteczności leków stosowanych w terapii zaburzeń lękowych lub skuteczności psychoterapii.
<b>Skala oceny funkcji seksualnych (Sex FX scale)</b>	Skala oceny funkcji seksualnych Sex FX Scale składa się z 13 punktów odnoszących się do: odczuwania popędu/pożądania, odczuwania podniecenia, przeżywania orgazmu i oceny całkowitej satysfakcji seksualnej w okresie uprzednich 2 tygodni. Pierwszych 11 pytań składa się na 3 podskale (popęd/pożądanie – pytania od 1 do 4, podniecenie – pytania od 5 do 8 i orgazm – pytania od 9 do 11). Na pytania można odpowiadać w 5-punktowej skali. Sumaryczny wyn k pierwszych 11 pytań daje łączny wynik w skali Sex FX. Pytanie 12 i 13 oceniane są w zakresie od 0 do 10 i składają się na wynik całkowitej satysfakcji seksualnej. Wyższy wynik oznacza lepszą ocenę funkcji seksualnych.
<b>Kwestionariusz oceny snu Leeds (LSEQ)</b>	Kwestionariusz oceny snu Leeds (LSEQ) to zwalidowany instrument oceny problemów ze snem w warunkach klinicznych. Kwestionariusz składa się z 10 punktów, które tworzą 100-mm skale analogowe (VAS, ang. <i>visual analog scale</i> ) umożliwiające samodzielnie odpowiedź pacjentów na pytania. Punkty kwestionariusza zgrupowane są w 4 podskale oceniające łatwość zasypiania (3 punkty przedstawione skalą VAS), postrzeganie jakości snu (2 punkty VAS), łatwość budzenia się (2 punkty VAS) i integralność zachowania po obudzeniu się (3 punkty VAS oceniające czy pacjenci czuli się bardziej czujni i mniej niezdarni po przebudzeniu). Kwestionariusz LSEQ ocenia zmiany odczuwane podczas terapii w stosunku do stanu pacjenta przed otrzymaniem leczenia, dlatego też pacjenci nie są oceniani na początku badania. Z powodu braku oceny pacjenta przed rozpoczęciem badania, przy analizie odpowiedzi pacjentów po leczeniu środkowy punkt skali VAS, 50 mm, oznaczający brak zmian w porównaniu z stanem przed terapią, przyjmowany jest jako wartość początkowa. Wyższe wyniki w skali oznaczają poprawę snu związaną z przyjmowaną terapią. Minimalna, klinicznie istotna różnica dla 100 mm skali analogowej została oszacowana na 10 mm w populacji pacjentów z zaburzeniami snu.

<b>Skala przyjemności Snaitha–Hamiltona (SHAPS)</b>	Skala oceny przyjemności Snaitha–Hamiltona (ang. Snaith-Hamilton Pleasure Scale, SHAPS) została stworzona do oceny zdolności odczuwania przyjemności przez pacjentów. Składa się z 14 punktów, na które chorzy odpowiadają samodzielnie. Na każde pytanie można udzielić jednej z odpowiedzi: zdecydowanie się nie zgadzam, nie zgadzam się, zgadzam się, zdecydowanie się zgadzam. Za odpowiedź negatywną przyznaje się 1 punkt, a za odpowiedź pozytywną 0 punktów. Końcowa ocena w skali SHAPS składa się z sumy odpowiedzi dla wszystkich pytań i zawiera się w zakresie od 0 do 14. Wyższy wynik w skali oznacza bardziej pogłębiony stan anhedonii.
<b>Arizona Sexual Experience Scale (ASEX)</b>	Arizona Sexual Experience Scale (ASEX) jest łatwą w przeprowadzeniu 5-punktową skalą, która umożliwia ilościową ocenę popędu płciowego, podniecenia, nawilżenia pochwy/erekcji, zdolności do osiągnięcia orgazmu i satysfakcji z orgazmu. Możliwy do uzyskania całkowity wynik zawiera się w zakresie od 5 do 30, przy czym wyższe wyniki wskazujące więcej zaburzeń seksualnych.

### 3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego była oceniana za pomocą metody zaproponowanej przez Jadad i wsp. Brano pod uwagę opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania nota sumaryczna wynosiła 5 punktów.

Wszystkie badania były poprawnie zaprojektowanymi, kontrolowanymi próbami klinicznymi z randomizacją. W większości badań zastosowano metodę podwójnego zaślepienia. Jedynie badanie Martinotti 2012 przeprowadzono metodą otwartą. Badania uzyskały od 3 do 5 punktów w skali Jadad. Uzyskanie niższej oceny w skali Jadad wynika z braku zaślepienia badania lub braku opisu metody randomizacji i/lub zaślepienia.

Szczegółową ocenę wiarygodności zakwalifikowanych badań przeprowadzoną przez wnioskodawcę przedstawiono w poniższej tabeli. Poprawność oceny została zweryfikowana przez analityka AOTM.

**Tabela 14. Klasyfikacja włączonych badań wg Wytocznych AOTM oraz ocena ich jakości w skali Jadad [na podstawie Analizy klinicznej wnioskodawcy]**

Badanie	Podtyp badania wg AOTM	Ocena w skali Jadad (maks. 5 pkt.)
Hale 2010	IIA*	5
Kasper 2010	IIA	5
Kennedy 2008	IIA	4
Lemoine 2007	IIA	5
Loo 2002	IIA	3
Martinotti 2012	IIA	3
Montgomery 2004	IIA	4
022	IIA	5
023	IIA	5
024	IIA	5
CAGO178A2303	IIA	3

\* IIA - Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (RCT)

### Ograniczenia jakościowe badań włączonych do analizy wg wnioskodawcy:

- „brak pełnych tekstów publikacji z badań 022, 023, 024 oraz CAGO178A2303. Informacje na temat badań 022, 023, 024 zaczerpnięto z raportu EMA, natomiast wyniki badania CAGO178A2303 zaczerpnięto z raportu umieszczonego na stronie rejestru badań klinicznych firmy Novartis. W raporcie EMA dla badań 022, 023, 024 nie przedstawiono wyników skuteczności i bezpieczeństwa dla ramienia z komparatorem: fluoksetyna, paroksetyna (celem powyższych badań nie było bezpośrednie porównanie agomelatyny i innego leku przeciwdepresyjnego). Natomiast w raporcie z badania CAGO178A2303 odnaleziono mało szczegółowy opis metodologii badania oraz wyników skuteczności. Stąd w niniejszym przeglądzie wyniki dla powyższych badań przedstawione są dość ogólnie”.
- „w badaniu 023, Loo 2002, Montgomery 2004 - paroksetyna a w badaniach 022 i 024 – fluoksetyna pełniły funkcję walidatora czułości próby (obserwowano czy grupa chorych leczona lekiem o udowodnionej skuteczności – paroksetyną/fluoksetyną, uzyskuje statystycznie znamienne lepsze wyniki w porównaniu z grupą placebo). Porównania bezpośrednie powyższych leków z agomelatyną

nie były planowane (tzn. oszacowane wielkości próby nie pozwalały na uzyskanie wyników statystycznie istotnych). Tym niemniej, zdecydowaliśmy się na przeprowadzenie takich porównań bezpośrednich z zastosowaniem programu RevMan i przedstawienie wyników, choć należy traktować je z należytą ostrożnością”.

- „jakość odnalezionych badań była zróżnicowana – została oceniona na od 3 do 5 punktów w skali Jadad. Najniższe oceny uzyskały dwa badania, dla których nie odnaleziono informacji o sposobie randomizacji i zaślepienia w publikacji w czasopiśmie recenzowanym (Loo 2002) oraz w raporcie z badania (CAGO178A2303) oraz jedno badanie, które przeprowadzono metodą otwartą (Martinotti 2012). Średnia ocena w skali Jadad ze wszystkich badań wyniosła 4,3 punktu co świadczy o wysokiej jakości badań zakwalifikowanych do przeglądu”.
- „w badaniu Martinotti 2012, oprócz otwartego charakteru badania, dodatkowym ograniczeniem jest niewielka liczba pacjentów, którzy wzięli udział w badaniu (N=60). Dlatego też wyniki powyższego badania należy analizować z ostrożnością”.
- „do badania Loo 2002 oprócz pacjentów z epizodem dużej depresji kwalifikowano również pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową typu II (z hipomanią) w fazie depresji. Jednakże końcowy odsetek pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową wyniósł tylko 2,9% w grupie przyjmujących agomelatynę 25 mg i 1,4% w grupie przyjmujących paroksetynę i nie powinien wpłynąć na końcowe wyniki dla całej badanej grupy”.
- „badanie CAGO178A2303 zostało przeprowadzone w USA, a dane na temat badania zaczerpnięto z rejestru badań klinicznych firmy Novartis. Jakość badania została oceniona na 3 punkty w skali Jadad z powodu braku opisu metody randomizacji i zaślepienia. Badanie CAGO178A2303 powoduje dużą heterogeniczność danych w punkcie końcowym remisja w skali HAM-D z powodu innego definiowania tego punktu. Remisję w skali HAM-D17 w badaniu CAGO178A2303 definiowano jako uzyskanie równo 7 punktów w powyższej skali, natomiast remisję w skali HAM-D w innych badaniach definiowano jako uzyskanie nie więcej niż 6/7 punktów. Przyczyna heterogeniczności w pozostałych punktach końcowych (nasilenie depresji wg skali HAM-D, odpowiedź na leczenie w skali CGI-I) nie została wyjaśniona”.

#### Inne ograniczenia zidentyfikowane przez oceniającego:

- Celem badań Loo 2002, Montgomery 2004, 023 było porównanie agomelatyny z placebo. Również w raporcie z badania CAGO178A2303 nie przedstawiono porównania agomelatyny i paroksetyny.
- Populację pacjentów w badaniu Shu 2013 stanowili Azjaci, stąd przekładanie wyników tego badania na populację polską należy przeprowadzać z należytą ostrożnością.

#### 3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził jakościową i ilościową syntezę wyników.

Jakościowa synteza wyników dokonana w analizie wnioskodawcy była czytelna, przejrzysta i kompletna.

Wyniki badań (dane liczbowe: liczby pacjentów, odsetki pacjentów, średnie wartości, wartości odchylenia standardowego, współczynniki istotności statystycznej) prezentowano za pierwotnymi publikacjami. Tam, gdzie to było możliwe, brakujące wartości współczynników istotności statystycznej doliczono za pomocą dokładnego testu Fishera. Brak ww. danych liczbowych w analizie klinicznej świadczy o braku takich danych w publikacji źródłowej i braku możliwości ich wyliczenia przez autorów przeglądu systematycznego.

W przypadku badań CAGO178A2303, Loo 2002 i Montgomery 2004 wszystkie wartości współczynników istotności statystycznej dla porównania agomelatyny i paroksetyny zostały wyliczone przez autorów przeglądu..

Również w przypadku badań, których wyniki zaczerpnięto z raportu EMA, współczynniki istotności statystycznej dla porównania agomelatyny i paroksetyny (023) oraz agomelatyny i fluoksetyny (022, 024) zostały wyliczone przez autorów przeglądu. W powyższych badaniach paroksetyna i fluoksetyna stanowiły pozytywną kontrolę służącą do walidacji czułości badania.

W sytuacji, gdy dany punkt końcowy był oceniany w więcej niż jednym badaniu klinicznym, przeprowadzano metaanalizę skuteczności lub bezpieczeństwa zgodnie z zaleceniami QUOROM przy wykorzystywaniu programu RevMan wersja 5.2.

Oprócz porównania agomelatyny osobno z fluoksetyną, paroksetyną, sertralina i wenlafaksyną przeprowadzono porównanie z komparatorem połączonym. Komparatorem połączonym w niniejszej analizie są leki z grup refundacyjnych 184.0 i 187.0, dla których istnieją dowody bezpośrednie.

W odniesieniu do zmiennych dychotomicznych obliczano ryzyko względne (*relative risk*, RR) oraz różnicę ryzyka (ang. *risk difference*, RD). W przypadku, gdy badania charakteryzowałyby się identycznym okresem



obserwacji, obliczano liczbę pacjentów wymagających leczenia, aby uzyskać dodatkowy punkt końcowy (ang. *number needed to treat, NNT*).

W odniesieniu do zmiennych ciągłych obliczano średnią ważoną różnicę (ang. *weighted mean difference, WMD*), zwaną w nowej nomenklaturze zaproponowanej w piątej edycji podręcznika *Cochrane Handbook* po prostu średnią różnicą (ang. *mean difference, MD*).

Zgodnie z *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions v. 5.0.1* w metaanalizie punktów ciągłych przy obliczaniu średniej różnicy wykorzystywano średnie zmiany i/lub średnie wartości końcowe (w przypadku braku średnich zmian) oraz odchylenia standardowe w obu grupach.<sup>5</sup>

Z założenia stosowano model z efektami stałymi (*fixed effect*). W sytuacji, gdy porównywane badania charakteryzowałyby się dużą heterogenicznością ( $I^2 > 50\%$ ), stosowano model z efektami losowymi (*random effect*).

Przy znacznej niejednorodności badań ( $I^2 > 75\%$ ) zgodnie z *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions v. 5.0.1* wnioskodawca nie przeprowadzał łącznej analizy danych.

Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano za pomocą programu StatsDirect ver. 2.7.7.

### Ograniczenia analizy klinicznej wg wnioskodawcy:

- „duża niejednorodność badań ( $I^2 \geq 80\%$ ) wykazana w metaanalizach porównujących skuteczność agomelatyny i komparatora połączonego (punkty końcowe: nasilenie depresji wg skali HAM-D, remisja w skali HAM-D, odpowiedź na leczenie w skali CGI-I). Zastanawiający jest fakt, że przyczyną niejednorodności w powyższych analizach było jedno badanie (CAGO178A2303). Metaanalizy dla powyższych punktów końcowych przeprowadzone po wykluczeniu badania CA-GO178A2303 nie wykazały heterogeniczności pozostałych badań ( $I^2 = 0\%$ )”.

### Inne ograniczenia zidentyfikowane przez oceniającego:

- Wnioskodawca, w ramach uzupełnienia, nie włączył do porównania agomelatyny z komparatorem połączonym wyników badania Shu 2013

## 3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**. W niniejszej AWA nie umieszczano wykresów metaanaliz.

### Agomelatyna vs fluoksetyna

#### Nasilenie depresji wg skali HAM-D

Metaanaliza średnich zmian nasilenia depresji wg skali HAM-D<sub>17</sub> odnotowanych w badaniach Hale 2010 i Shu 2013 nie wykazała znamiennej różnicy między grupą leczonych agomelatyną i grupą leczonych fluoksetyną. Jednakże w jednym z badań (Hale 2010) wykazano, że pacjenci przyjmujący agomelatynę uzyskali istotnie niższy wynik nasilenia depresji w skali HAM-D<sub>17</sub> po zakończeniu terapii w porównaniu z pacjentami leczonymi fluoksetyną (MD=-1,60; 95%CI: -2,98; -0,22; p=0,02). Analiza danych z badania Hale 2010 przy użyciu analizy kowariancji - ANCOVA wykazała znamienne przewagę agomelatyny nad fluoksetyną pod względem poprawy nasilenia depresji wg skali HAM-D<sub>17</sub> (różnica między grupami wyniosła **1,49; 95%CI: 0,20; 2,77; p=0,024**).

Tabela 15. Porównanie skuteczności agomelatyny i fluoksetyny: zmiana nasilenia depresji wg skali HAM-D<sub>17</sub>.

Badanie	Agomelatyna			Fluoksetyna			p	MD (95%CI)
	śr.	SD	N	śr.	SD	N		
Hale 2010	-17,3	7,3	247	-16,0	8,4	257	0,06	-0,52 (-1,99; 0,95) p=0,49, I <sup>2</sup> =61%
Shu 2013	-14,8	7,3	301	-15,0	8,1	308	0,75	

Tabela 16. Porównanie skuteczności agomelatyny i fluoksetyny: wartości początkowe i końcowe dotyczące nasilenia depresji wg skali HAM-D<sub>17</sub>.

Badanie	WARTOŚĆ POCZĄTKOWA							p	WARTOŚĆ KOŃCOWA						
	Agomelatyna			Fluoksetyna			p		Agomelatyna			Fluoksetyna			p
	śr.	SD	N	śr.	SD	N			śr.	SD	N	śr.	SD	N	
Hale 2010	28,5	2,7	247	28,7	2,5	257	0,39	11,1	7,3	247	12,7	8,5	257	0,02	
Średnia różnica na końcu badania <b>MD=-1,60 (-2,98; -0,22)</b>															
Shu 2013	26,8	3,2	301	26,8	3,3	308	1,00	12,0	7,4	301	11,8	8,0	308	0,75	
Średnia różnica na końcu badania MD=0,20 (-1,02; 1,42)															



**Odpowiedź na leczenie wg skali HAM-D**

Metaanaliza dwóch badań Hale 2010 i Shu 2013 nie wykazała istotnej różnicy między grupą osób przyjmujących agomelatynę a grupą przyjmujących fluoksetynę pod względem odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie wg skali HAM-D<sub>17</sub>.

**Tabela 17. Porównanie skuteczności agomelatyny i fluoksetyny: odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie wg skali HAM-D<sub>17</sub>.**

Badanie	Agomelatyna			Fluoksetyna			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
Hale 2010	177	247	71,7	164	257	63,8	0,06	1,06 (0,97; 1,14) p=0,19 I <sup>2</sup> =45%	-
Shu 2013	205	301	68,1	209	308	67,9	0,95		

**Remisja wg skali HAM-D**

Remisję w skali HAM-D<sub>17</sub> w badaniu Hale 2010 definiowano jako uzyskanie nie więcej niż 6 punktów w ocenianej skali (brak zaburzeń depresyjnych). W badaniu nie wykazano istotnej różnicy między grupą osób przyjmujących agomelatynę a przyjmujących fluoksetynę pod względem odsetka pacjentów w remisji.

**Tabela 18. Porównanie skuteczności agomelatyny i fluoksetyny: odsetek pacjentów z remisją wg skali HAM-D<sub>17</sub>.**

Badanie	Agomelatyna			Fluoksetyna			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
Hale 2010	79	247	32,0	73	257	28,4	0,381	1,13 (0,86; 1,47) p=0,38	-

**Ocena snu wg skali HAM-D**

Jakość snu w badaniu Hale 2010 oceniono podskalą HAM-D<sub>17</sub> (punkty 4, 5 i 6 skali HAM-D<sub>17</sub>). Ze względu na brak danych nie można oszacować wartości p dla różnicy zmian jakości snu między grupami. Jednakże pacjenci przyjmujący agomelatynę uzyskali istotnie niższy wynik w podskali HAM-D<sub>17</sub> dotyczącej snu w porównaniu z pacjentami leczonymi fluoksetyną (MD=-0,40; 95%CI: -0,71; -0,09; p=0,01).

Tabela 19. Porównanie skuteczności agomelatyny i fluoksetyny: ocena snu wg podskali HAM-D<sub>17</sub>.

Badanie	WARTOŚĆ POCZĄTKOWA							WARTOŚĆ KOŃCOWA							ZMIANA									
	Agomelatyna			Fluoksetyna				p	Agomelatyna			Fluoksetyna				p	Agomelatyna			Fluoksetyna				p
	śr.	SD	N	śr.	SD	N	śr.		SD	N	śr.	SD	N	śr.	SD		N	śr.	SD	N				
Hale 2010	4,9	1,3	247	4,9	1,3	257	1,00	1,4	1,7	247	1,8	1,9	257	0,01	-3,5	bd	247	-3,1	bd	257	-			
Średnia różnica na końcu badania <b>MD=-0,40 (-0,71; -0,09)</b>														Średnia różnica dla zmian MD=-0,4										

**Zmiana stanu klinicznego pacjenta wg skali CGI-I**

Metaanaliza 2 badań wykazała dużą heterogeniczność danych ( $I^2=81\%$ ). Przy znacznej niejednorodności badań ( $I^2>75\%$ ) zgodnie z *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions v. 5.0.1* nie należy przeprowadzać łącznej analizy danych. W badaniu Hale 2010 wykazano, iż pacjenci przyjmujący agomelatynę uzyskali istotnie większą poprawę stanu klinicznego (niższy wynik) w skali CGI-I po 8 tygodniach terapii w porównaniu z pacjentami leczonymi fluoksetyną (**MD=-0,20; 95%CI: -0,39; -0,01; p=0,04**). Natomiast wyniki badania Shu 2013 wskazują na brak różnic między grupami.

**Tabela 20. Porównanie skuteczności agomelatyny i fluoksetyny: zmiana stanu klinicznego pacjenta wg skali CGI-I.**

Badanie	Agomelatyna			Fluoksetyna			p	MD (95%CI)
	śr.	SD	N	śr.	SD	N		
Hale 2010	1,9	1,0	247	2,1	1,2	257	0,04	$I^2>75\%$
Shu 2013	2,0	1,0	301	1,9	1,1	308	0,35	

**Odpowiedź na leczenie wg skali CGI-I**

W badaniu Hale 2010 i Shu 2013 odpowiedź na leczenie wg skali CGI-I definiowano jako uzyskanie oceny równej 1 lub 2. Metaanaliza dwóch badań nie wykazała znamiennej różnicy w częstości uzyskiwania odpowiedzi na leczenie wg skali CGI-I podczas terapii agomelatyną w porównaniu z terapią fluoksetyną. Jednakże w badaniu Hale 2010 wykazano większą szansę na uzyskanie odpowiedzi na leczenie wg skali CGI-I podczas terapii agomelatyną w porównaniu z terapią fluoksetyną (**RR=1,14; 95%CI: 1,02; 1,26; p=0,02**). Wyniki badania Shu 2013 wskazują na brak różnic między grupami.

**Tabela 21. Porównanie skuteczności agomelatyny i fluoksetyny: odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie wg skali CGI-I.**

Badanie	Agomelatyna			Fluoksetyna			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
Hale 2010	192	247	77,7	176	257	68,8	0,023	1,06 (0,92; 1,21) p=0,43 $I^2=73\%$	-
Shu 2013	225	301	74,8	233	308	75,6	0,797		

**Remisja wg skali CGI-I**

W badaniu Hale 2010 remisję wg skali CGI-I definiowano jako uzyskanie oceny równej 1. W badaniu nie wykazano znamiennej różnicy między grupą przyjmujących agomelatynę a przyjmujących fluoksetynę pod względem odsetka pacjentów z remisją wg skali CGI-I.

**Tabela 22. Porównanie skuteczności agomelatyny i fluoksetyny: odsetek pacjentów z remisją wg skali CGI-I.**

Badanie	Agomelatyna			Fluoksetyna			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
Hale 2010	97	247	39,3	102	257	39,8	0,896	0,99 (0,80; 1,23) p=0,92	-

**Nasilenie depresji wg skali CGI-S**

Ze względu na brak w publikacjach z badań Hale 2010 i Shu 2013 wartości odchyłeń standardowych dla zmian nasilenia depresji wg CGI-S nie można przeprowadzić metaanalizy danych. Jednakże metaanaliza wartości końcowych uzyskanych w skali CGI-S nie wykazała istotnej różnicy między grupami pod względem nasilenia depresji po zakończeniu terapii agomelatyną i fluoksetyną.

**Tabela 23. Porównanie skuteczności agomelatyny i fluoksetyny: zmiana nasilenia depresji wg skali CGI-S.**

Badanie	Agomelatyna			Fluoksetyna			p	MD (95%CI)
	śr.	SD	N	śr.	SD	N		
Hale 2010	-2,4	bd	247	-2,2	bd	257	-	-0,2 (bd)
Shu 2013	-2,1	bd	301	-2,1	bd	308	-	0,0 (bd)

**Tabela 24. Porównanie skuteczności agomelatyny i fluoksetyny: wartości początkowe i końcowe dotyczące nasilenia depresji wg skali CGI-S.**

Badanie	WARTOŚĆ POCZĄTKOWA							WARTOŚĆ KOŃCOWA						
	Agomelatyna			Fluoksetyna			p	Agomelatyna			Fluoksetyna			p
	śr.	SD	N	śr.	SD	N		śr.	SD	N	śr.	SD	N	
Hale 2010	5,0	0,6	252	5,0	0,6	263	1,00	2,6	1,3	247	2,8	1,4	257	0,10
Średnia różnica na końcu badania MD=-0,20 (-0,44; 0,04)														
Shu 2013	4,7	0,7	301	4,7	0,7	308	1,00	2,6	1,2	301	2,6	1,3	308	0,84
Średnia różnica na końcu badania MD=0,00 (-0,20; 0,20)														

**Nasilenie lęku wg skali HAM-A**

Metaanaliza dwóch badań nie wykazała znamiennej różnicy między grupą przyjmujących agomelatynę a przyjmujących fluoksetynę pod względem zmniejszenia nasilenia lęku wg skali HAM-A. Ponadto w żadnym z badań nie wykazano również istotnej różnicy między grupami pod względem nasilenia lęku ocenionego skalą HAM-A po zakończeniu terapii agomelatyną i fluoksetyną.

**Tabela 25. Porównanie skuteczności agomelatyny i fluoksetyny: zmiana nasilenia lęku wg skali HAM-A.**

Badanie	Agomelatyna			Fluoksetyna			p	MD (95%CI)
	śr.	SD	N	śr.	SD	N		
Hale 2010	-14,7	9,5	247	-14,2	10,3	257	0,57	-0,21 (-1,33; 0,91) p=0,71 I <sup>2</sup> =0%
Shu 2013	-13,2	9,0	301	-13,2	9,6	308	1,00	

**Tabela 26. Porównanie skuteczności agomelatyny i fluoksetyny: wartości początkowe i końcowe dotyczące nasilenia lęku wg skali HAM-A.**

Badanie	WARTOŚĆ POCZĄTKOWA							WARTOŚĆ KOŃCOWA						
	Agomelatyna			Fluoksetyna			p	Agomelatyna			Fluoksetyna			p
	śr.	SD	N	śr.	SD	N		śr.	SD	N	śr.	SD	N	
Hale 2010	26,0	7,0	252	26,4	7,0	263	0,52	11,1	8,1	247	12,3	10,0	257	0,14
Średnia różnica na końcu badania MD=-1,20 (-2,79; 0,39)														
Shu 2013	24,8	6,7	301	24,4	6,9	308	bd	11,6	8,9	301	11,1	9,5	308	0,50
Średnia różnica na końcu badania MD=0,50 (-0,96; 1,96)														

**Ocena jakości snu wg kwestionariusza LSEQ**

Wyniki kwestionariusza Oceny Snu Leeds (LSEQ) są przedstawione w milimetrach od 0 do 100 obliczonych na podstawie zaznaczeń pacjentów na 10-centymetrowych skalach analogowych.

Wyniki badania Shu 2013 wskazują na brak różnicy między agomelatyną a fluoksetyną pod względem poprawy jakości snu ocenionej podskalami kwestionariusza LSEQ po 8 tygodniach terapii.

**Tabela 27. Porównanie skuteczności agomelatyny i fluoksetyny: ocena snu wg podskal kwestionariusza LSEQ po 8 tygodniach terapii na podstawie badania Shu 2013.**

Podskala	Agomelatyna (N=301)		Fluoksetyna (N=308)		MD (95%CI)	p
Moment oceny	średnia	SD	średnia	SD		
<b>Podskala Zасыpanie (mm)</b>						
Wartość początkowa	43,07	14,68	45,03	14,08	-	0,09
Wartość końcowa	36,41	18,49	36,62	19,22	-0,21 (-3,21; 2,79)	0,89
<b>Podskala Jakość Snu (mm)</b>						
Wartość początkowa	43,83	16,17	45,84	16,89	-	0,13
Wartość końcowa	34,87	20,06	35,62	21,16	-0,75 (-4,02; 2,52)	0,65
<b>Podskala Samopoczucie Po Przebudzeniu (mm)</b>						
Wartość początkowa	46,20	15,13	46,47	15,55	-	0,83
Wartość końcowa	38,85	19,27	37,87	19,92	0,98 (-2,13; 4,09)	0,54
<b>Podskala Integralność Zachowania (mm)</b>						
Wartość początkowa	48,66	15,62	49,83	16,96	-	0,38
Wartość końcowa	40,73	20,28	38,50	21,21	2,23 (-1,07; 5,53)	0,18

**Agomelatyna vs paroksetyna**

Do przeglądu włączono 4 badania (Loo 2002, Montgomery 2004, 023, CAGO178A2303), w których komparatorem agomelatyny była paroksetyna.

**Nasilenie depresji wg skali HAM-D**

W badaniu CAGO178A2303 wykazano znamienne mniejszą poprawę nasilenia depresji wg skali HAM-D<sub>17</sub> w grupie leczonych agomelatyną w porównaniu z grupą leczonych paroksetyną (MD=2,90; 95%CI: 1,31; 4,49; p<0,001). Natomiast w badaniu Loo 2002 nie wykazano znamiennej różnicy między grupami. Metaanaliza 2 badań wykazała dużą heterogeniczność danych (I<sup>2</sup>=84%). Przy znacznej niejednorodności badań (I<sup>2</sup>>75%) zgodnie z *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions v. 5.0.1* nie należy przeprowadzać łącznej analizy danych.

Tabela 28. Porównanie skuteczności agomelatyny i paroksetyny: nasilenie depresji wg skali HAM-D<sub>17</sub>.

Badanie	WARTOŚĆ POCZĄTKOWA							WARTOŚĆ KOŃCOWA							ZMIANA									
	Agomelatyna			Paroksetyna				p	Agomelatyna			Paroksetyna				p	Agomelatyna			Paroksetyna				p
	śr.	SD	N	śr.	SD	N	śr.		SD	N	śr.	SD	N	śr.	SD		N	śr.	SD	N				
Loo 2002	27,4	2,7	137	27,3	3,4	147	0,78	12,77	8,2	135	13,09	8,4	144	0,75	-14,63	bd	135	-14,21	bd	144	-			
							Średnia różnica na końcu badania MD=-0,32 (-2,27; 1,63)							Średnia różnica dla zmian MD=-0,42										
CAGO178A2303	27,2	3,4	162	27,0	3,7	163	0,61	17,1	7,4	162	14,0	7,5	163	<0,001	-10,3	7,3	162	-13,2	7,3	163	<0,001			
							Średnia różnica na końcu badania MD=3,10 (1,95; 4,25)							Średnia różnica dla zmian MD=2,90 (1,31; 4,49)										

**Odpowiedź na leczenie wg skali HAM-D**

Odpowiedź na leczenie wg skali HAM-D<sub>17</sub> w badaniu Loo 2002 definiowano jako zmniejszenie wyniku o co najmniej 50% w porównaniu z wartością w momencie kwalifikacji do leczenia. W badaniu nie wykazano istotnej różnicy między grupą przyjmujących agomelatynę a grupą przyjmujących paroksetynę pod względem odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie wg skali HAM-D<sub>17</sub>.

**Tabela 29. Porównanie skuteczności agomelatyny i paroksetyny: odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie według skali HAM-D<sub>17</sub>.**

Badanie	Agomelatyna			Paroksetyna			p*	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
Loo 2002	83	135	61,5	81	144	56,3	0,396	1,09 (0,90; 1,33) p=0,37	-

\* test Fishera, obliczenia autorów przeglądu systematycznego. Badanie Loo 2002 nie było zaprojektowane, aby bezpośrednio porównać agomelatynę i paroksetynę.

**Remisja wg skali HAM-D**

Remisję w skali HAM-D<sub>17</sub> w badaniu Loo 2002 definiowano jako uzyskanie nie więcej niż 7 punktów w analizowanej skali (brak zaburzeń depresyjnych). Natomiast remisję w badaniu CAGO178A2303 definiowano jako uzyskanie równo 7 punktów w powyższej skali. W badaniu Loo 2002 nie wykazano istotnej różnicy między grupami. Natomiast w badaniu CAGO178A2303 wykazano mniejszą szansę na remisję w skali HAM-D<sub>17</sub> podczas terapii agomelatyną w porównaniu z terapią paroksetyną (RR=0,24; 95%CI: 0,12; 0,49; p<0,001). Ze względu na różnice w definiowaniu punktu końcowego nie przeprowadzono metaanalizy.

**Tabela 30. Porównanie skuteczności agomelatyny i paroksetyny: odsetek pacjentów z remisją według skali HAM-D<sub>17</sub>.**

Badanie	Agomelatyna			Paroksetyna			p*	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
Loo 2002	41	135	30,4	37	144	25,7	0,424	1,18 (0,81;1,72) p=0,39	-
CAGO178A2303	9	162	5,6	37	163	22,7	<0,001	<b>0,24 (0,12; 0,49)</b> <b>p&lt;0,001</b>	<b>-0,17 (-0,25; -0,10) p&lt;0,001</b>

\* test Fishera, obliczenia autorów przeglądu systematycznego. Badanie Loo 2002 nie było zaprojektowane aby bezpośrednio porównać agomelatynę i paroksetynę. Natomiast w raporcie z badania CAGO178A2303 nie przedstawiono porównania agomelatyny i paroksetyny.



**Nasilenie depresji wg skali MADRS**

Ze względu na brak danych w badaniu Loo 2002 nie można oszacować wartości p dla różnicy zmian nasilenia depresji wg skali MADRS między grupą leczonych agomelatyną a grupą leczonych paroksetyną. Jednakże w powyższym badaniu nie wykazano istotnej różnicy między grupami w nasileniu depresji wg skali MADRS po 8 tygodniach terapii agomelatyną i paroksetyną.

**Tabela 31. Porównanie skuteczności agomelatyny i paroksetyny: nasilenie depresji wg skali MADRS.**

Badanie	WARTOŚĆ POCZĄTKOWA							WARTOŚĆ KONCOWA							ZMIANA								
	Agomelatyna			Paroksetyna				p	Agomelatyna			Paroksetyna				p	Agomelatyna			Paroksetyna			p
	śr.	SD	N	śr.	SD	N	śr.		SD	N	śr.	SD	N	śr.	SD		N	śr.	SD	N			
Loo 2002	30,9	4,5	137	31,7	4,5	147	0,13	13,62	9,25	125	13,99	9,77	135	0,75	-17,28	bd	125	-17,71	bd	135	-		
							Średnia różnica na końcu badania MD=-0,37 (-2,68; 1,94)							Średnia różnica dla zmian MD=0,43									

**Odpowiedź na leczenie wg skali CGI-I**

W badaniu CAGO178A2303 odpowiedź na leczenie (poprawę kliniczną) wg skali CGI-I definiowano jako uzyskanie oceny równej 1 lub 2. W powyższym badaniu wykazano mniejszą szansę na uzyskanie odpowiedzi na leczenie wg skali CGI-I podczas terapii agomelatyną w porównaniu z terapią paroksetyną (RR=0,77; 95%CI: 0,62; 0,97; p=0,03).

**Tabela 32. Porównanie skuteczności agomelatyny i paroksetyny: odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie wg skali CGI-I.**

Badanie	Agomelatyna			Paroksetyna			p*	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
CAGO178A2303	70	162	43,2	91	163	56,2	0,02	<b>0,77 (0,62; 0,97) p=0,03</b>	<b>-0,13 (-0,23; -0,02) p=0,02</b>
* test Fishera, obliczenia autorów przeglądu systematycznego. W raporcie z badania CAGO178A2303 nie przedstawiono porównania agomelatyny i paroksetyny.									

**Nasilenie depresji wg skali CGI-S**

Ze względu na brak danych w badaniu Loo 2002 nie można oszacować wartości p dla różnicy zmian nasilenia depresji wg skali CGI-S między grupą leczonych agomelatyną a grupą leczonych paroksetyną. Jednakże w powyższym badaniu nie wykazano istotnej różnicy między grupami w nasileniu depresji wg skali CGI-S po 8 tygodniach terapii agomelatyną).

Tabela 33. Porównanie skuteczności agomelatyny i paroksetyny: nasilenie depresji wg skali CGI-S.

Badanie	WARTOŚĆ POCZĄTKOWA							WARTOŚĆ KOŃCOWA							ZMIANA						
	Agomelatyna			Paroksetyna			p	Agomelatyna			Paroksetyna			p	Agomelatyna			Paroksetyna			p
	śr.	SD	N	śr.	SD	N		śr.	SD	N	śr.	SD	N		śr.	SD	N	śr.	SD	N	
Loo 2002	4,7	0,7	137	4,9	0,7	147	0,02	2,84	1,39	135	2,75	1,46	144	0,60	-1,86	bd	135	-2,15	bd	144	-
							Średnia różnica na końcu badania MD=0,09 (-0,24; 0,42)							Średnia różnica dla zmian MD=0,29							

**Nasilenie lęku wg skali HAM-A**

Ze względu na brak danych w badaniu Loo 2002 nie można oszacować wartości p dla różnicy zmian nasilenia lęku wg skali HAM-A między grupą leczonych agomelatyną a grupą leczonych paroksetyną. Jednakże w powyższym badaniu nie wykazano istotnej różnicy między grupami w nasileniu lęku wg skali HAM-A po 8 tygodniach terapii agomelatyną i paroksetyną.

Tabela 34. Porównanie skuteczności agomelatyny i paroksetyny: nasilenie lęku wg skali HAM-A.

Badanie	WARTOŚĆ POCZĄTKOWA							WARTOŚĆ KOŃCOWA							ZMIANA						
	Agomelatyna			Paroksetyna			p	Agomelatyna			Paroksetyna			p	Agomelatyna			Paroksetyna			p
	śr.	SD	N	śr.	SD	N		śr.	SD	N	śr.	SD	N		śr.	SD	N	śr.	SD	N	
Loo 2002	25,8	6,0	137	26,0	6,4	147	0,79	12,58	8,61	125	13,99	9,77	135	0,22	-13,22	bd	125	-12,01	bd	135	-
							Średnia różnica na końcu badania MD=-1,41 (-3,64; 0,82)							Średnia różnica dla zmian MD=-1,21							

**Ocena funkcji seksualnych wg skali ASEX**

W badaniu CAGO178A2303 nie wykazano różnicy między grupą stosujących agomelatynę a grupą stosujących paroksetynę pod względem oceny funkcji seksualnych wg skali ASEX.

**Tabela 35. Porównanie skuteczności agomelatyny i paroksetyny: zmiana oceny funkcji seksualnych wg skali ASEX.**

Badanie	Agomelatyna			Paroksetyna			p	MD (95%CI)
	śr.	SD	N	śr.	SD	N		
CAGO178A2303	-2,0	4,5	146	-2,1	4,4	143	0,85	0,10 (-0,93; 1,13)

**Tabela 36. Porównanie skuteczności agomelatyny i paroksetyny: wartości początkowe i końcowe dotyczące oceny funkcji seksualnych wg skali ASEX.**

Badanie	WARTOŚĆ POCZĄTKOWA							WARTOŚĆ KOŃCOWA						
	Agomelatyna			Paroksetyna			p	Agomelatyna			Paroksetyna			p
	śr.	SD	N	śr.	SD	N		śr.	SD	N	śr.	SD	N	
CAGO178A2303	20,7	5,4	146	21,2	5,5	143	0,44	19,0	6,2	146	19,2	6,0	143	0,78
Średnia różnica na końcu badania MD=-0,20 (-1,61; 1,21)														

**Objawy odstawienne**

Objawy odstawienne po zaprzestaniu leczenia agomelatyną i paroksetyną oceniono w badaniu Montgomery 2004. Do fazy zaprzestania leczenia włączano pacjentów po 12 tygodniach terapii agomelatyną lub paroksetyną, którzy uzyskali trwałą remisję. Pacjentów przydzielono losowo do grup, w których kontynuowano leczenie agomelatyną lub paroksetyną w tych samych dawkach (grupy agomelatyna/agomelatyna oraz paroksetyna/paroksetyna), bądź podawano placebo (grupy agomelatyna/placebo i paroksetyna/placebo). Średnią liczbę objawów odstawiennych wg skali DESS (ang. *Discontinuation Emergent Signs and Symptoms scale*) po 1 tygodniu i 2 tygodniach zaprzestania leczenia przedstawiono w Tab. 37. W badaniu nie wykazano znamiennej różnicy w liczbie objawów odstawiennych pomiędzy pacjentami, którzy kontynuowali leczenie agomelatyną a pacjentami, u których leczenie przerwano, zarówno po jednym tygodniu, jak i dwóch tygodniach odstawienia terapii. Analiza danych wskazuje na istotnie większą średnią liczbę objawów odstawiennych po pierwszym tygodniu zaprzestania terapii paroksetyną w porównaniu z agomelatyną (MD=-4,3; 95%CI: -6,95; -1,65; p=0,001).

**Tabela 37. Porównanie agomelatyny i paroksetyny: średnia liczba objawów odstawiennych wg DESS.**

Tydzień	Agomelatyna/ Placebo (N=27)	Agomelatyna/ Agomelatyna (N=61)	Paroksetyna/ Placebo (N=43)	Paroksetyna/ Paroksetyna (N=61)	Agomelatyna/Placebo vs Paroksetyna/Placebo	
					p*	MD (95%CI)
I	3,0±4,2 p=0,25	4,4±5,7	7,3±7,1 p<0,001	3,5±4,1	0,001	-4,30 (-6,95; -1,65)
II	2,0±2,3 p=0,321	3,0±4,4	3,0±3,9 p=746**	2,8±3,5	0,18	-1,00 (-2,45; 0,45)

\* test Fishera, obliczenia autorów przeglądu systematycznego. Badanie Montgomery 2004 nie było zaprojektowane, aby bezpośrednio porównać agomelatynę i paroksetynę.  
\*\* wartość z analizy wnioskodawcy, prawdopodobnie błąd

W badaniu Montgomery 2004 oceniono również wpływ odstawienia leków na zmianę nasilenia depresji i lęku ocenionych skalą MADRS, HAM-A oraz CGI-S.

W badaniu nie wykazano znamienych różnic w nasileniu depresji wg skali MADRS i CGI-S oraz nasileniu lęku w skali HAM-A pomiędzy pacjentami, którzy kontynuowali leczenie agomelatyną a pacjentami, u których leczenie przerwano. Brak istotnych różnic odnosi się zarówno do wyników po pierwszym tygodniu przerwania terapii, jak po dwóch tygodniach.

Analiza danych wskazuje na istotnie mniejsze nasilenie lęku wg skali HAM-A po pierwszym tygodniu odstawienia leczenia (MD=2,90; 95%CI: -5,10; -0,70) oraz mniejsze nasilenie lęku wg skali HAM-A oraz depresji wg skali MADRS po dwóch tygodniach odstawienia terapii w grupie pacjentów, u których przerwano leczenie agomelatyną w porównaniu z grupą pacjentów, u których przerwano leczenie paroksetyną (odpowiednio MD=-3,30; 95%CI: -5,44, -1,16; MD=-2,60; 95%CI: -4,72; -0,48).

**Tabela 38. Porównanie wpływu zaprzestania terapii agomelatyną i paroksetyną na stan pacjenta oceniony w skalach MADRS, HAM-A oraz CGI-S po pierwszym tygodniu przerwania leczenia.**

Skala	Agomelatyna/ Placebo (N=27)	Agomelatyna/ Agomelatyna (N=61)	Paroksetyna/ Placebo (N=43)	Paroksetyna/ Paroksetyna (N=61)	Agomelatyna/Placebo vs Paroksetyna/Placebo
-------	-----------------------------------	---------------------------------------	-----------------------------------	---------------------------------------	---

					p*	MD (95%CI)
MADRS	1,6±4,8 p=0,677	1,2±4,3	3,0±5,4 p=0,01	0,6±3,8	0,26	-1,40 (-3,83; 1,03)
HAM-A	1,1±3,4 p = 0,842	1,3±4,8	4,0±6,0 p<0,001	0,5±4,2	<b>0,01</b>	<b>-2,90 (-5,10; -0,70)</b>
CGI-S	0,4±0,9 p=0,485	0,2±0,8	0,6±0,9 p<0,001	0,0±0,7	0,37	-0,20 (-0,63; 0,23)

\* test Fishera, obliczenia autorów przeglądu systematycznego. Badanie Montgomery 2004 nie było zaprojektowane, aby bezpośrednio porównać agomelatynę i paroksetynę.

Tabela 39. Porównanie wpływu zaprzestania terapii agomelatyną i paroksetyną na stan pacjenta oceniony w skalach MADRS, HAM-A oraz CGI-S po dwóch tygodniach przerwania leczenia.

Skala	Agomelatyna/ Placebo (N=27)	Agomelatyna/ Agomelatyna (N=61)	Paroksetyna/ Placebo (N=43)	Paroksetyna/ Paroksetyna (N=61)	Agomelatyna/Placebo vs Paroksetyna/Placebo	
					p*	MD (95%CI)
MADRS	-0,4±4,0 p=0,162	1,2±5,0	2,2±5,0 p=0,522	1,6±5,2	<b>0,02</b>	<b>-2,60 (-4,72; -0,48)</b>
HAM-A	-0,1±3,2 p=0,425	0,7±4,7	3,2±5,9 p=0,034	0,9±4,9	<b>0,002</b>	<b>-3,30 (-5,44; -1,16)</b>
CGI-S	0,0±0,7 p=0,337	0,2±0,9	0,3±0,8 p=0,731	0,3±0,8	0,10	-0,30 (-0,66; 0,06)

\* test Fishera, obliczenia autorów przeglądu systematycznego. Badanie Montgomery 2004 nie było zaprojektowane, aby bezpośrednio porównać agomelatynę i paroksetynę.

### Agomelatyna vs sertralina

Porównanie skuteczności agomelatyny i sertraliny przeprowadzono na podstawie jednego odnalezionego badania - Kasper 2010.

#### Nasilenie depresji wg skali HAM-D

W badaniu Kasper 2010 nie odnotowano istotnej różnicy między grupą przyjmujących agomelatynę a przyjmujących sertralina pod względem zmniejszenia nasilenia depresji wg skali HAM-D<sub>17</sub>. Jednakże pacjenci przyjmujący agomelatynę uzyskali średnio o 1,8 punktu niższy wynik nasilenia depresji w skali HAM-D<sub>17</sub> po zakończeniu terapii w porównaniu z pacjentami leczonymi sertralina (MD=-1,80; 95%CI: -3,52; -0,08; p=0,04).

Tabela 40. Porównanie skuteczności agomelatyny i sertraliny: zmiana nasilenia depresji wg skali HAM-D<sub>17</sub>.

Badanie	Agomelatyna			Sertralina			p	MD (95%CI)
	śr.	SD	N	śr.	SD	N		
Kasper 2010	-15,8	7,3	150	-14,4	8,7	156	0,13	-1,40 (-3,20; 0,40)

Tabela 41. Porównanie skuteczności agomelatyny i sertraliny: wartości początkowe i końcowe dotyczące nasilenia depresji wg skali HAM-D<sub>17</sub>.

Badanie	WARTOŚĆ POCZĄTKOWA							WARTOŚĆ KOŃCOWA								
	Agomelatyna			Sertralina				p	Agomelatyna			Sertralina				p
	śr.	SD	N	śr.	SD	N	śr.		SD	N	śr.	SD	N			
Kasper 2010	26,1	2,8	150	26,5	3,0	156	0,22	10,3	7,0	150	12,1	8,3	156	<b>0,04</b>		
Średnia różnica na końcu badania MD=-1,80 (-3,52; -0,08)																

#### Odpowiedź na leczenie wg skali HAM-D

Odpowiedź na leczenie wg skali HAM-D<sub>17</sub> w badaniu Kasper 2010 definiowano jako zmniejszenie wyniku o co najmniej 50% w porównaniu z wartością w momencie kwalifikacji do leczenia. W badaniu nie wykazano istotnej różnicy między grupą przyjmujących agomelatynę a grupą przyjmujących sertralina pod względem odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie wg skali HAM-D<sub>17</sub>.

Tabela 42. Porównanie skuteczności agomelatyny i sertraliny: odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie wg skali HAM-D<sub>17</sub>.

Badanie	Agomelatyna			Sertralina			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
Kasper 2010	105	150	70,0	96	156	61,5	0,119	1,14 (0,97; 1,34) p=0,12	-

#### Remisja wg skali HAM-D

Remisję w skali HAM-D<sub>17</sub> w badaniu Kasper 2010 definiowano jako uzyskanie nie więcej niż 6 punktów w ocenianej skali (brak zaburzeń depresyjnych). W badaniu nie wykazano istotnej różnicy między grupą przyjmujących agomelatynę a przyjmujących sertralinę pod względem odsetka pacjentów w remisji wg skali HAM-D<sub>17</sub>.

Tabela 43. Porównanie skuteczności agomelatyny i sertraliny: odsetek pacjentów z remisją wg skali HAM-D<sub>17</sub>.

Badanie	Agomelatyna			Sertralina			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
Kasper 2010	49	150	32,7	45	156	28,8	0,469	1,13 (0,81; 1,59) p=0,47	-

### Zmiana stanu pacjenta wg skali CGI-I

Pacjenci przyjmujący agomelatynę uzyskali istotnie większą poprawę nasilenia depresji w skali CGI-I po 4 tygodniach terapii w porównaniu z pacjentami leczonymi sertralina (MD=-0,30; 95%CI: -0,55; -0,05; p=0,02). Ocenę poprawy stanu pacjenta w skali CGI-I przeprowadzono między 2 a 6 tygodniem leczenia.

Tabela 44. Porównanie skuteczności agomelatyny i sertraliny: zmiana stanu pacjenta wg skali CGI-I.

Badanie	Agomelatyna			Sertralina			p	MD (95%CI)
	śr.	SD	N	śr.	SD	N		
Kasper 2010	1,8	1,0	150	2,1	1,2	156	0,02	-0,30 (-0,55; -0,05)

### Odpowiedź na leczenie wg skali CGI-I

W badaniu Kasper 2010 odpowiedź na leczenie wg skali CGI-I definiowano jako uzyskanie oceny równej 1 lub 2. W powyższym badaniu nie wykazano różnicy między grupą z agomelatyną a grupą z sertralina pod względem odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie wg skali CGI-I.

Tabela 45. Porównanie skuteczności agomelatyny i sertraliny: odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie wg skali CGI-I.

Badanie	Agomelatyna			Sertralina			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
Kasper 2010	125	150	83,3	120	156	76,9	0,20	1,08 (0,97; 1,21) p=0,16	-

### Remisja wg skali CGI-I

W badaniu Kasper 2010 remisję wg skali CGI-I definiowano jako uzyskanie oceny równej 1. W badaniu nie wykazano znamiennej różnicy między grupą przyjmujących agomelatynę a przyjmujących sertralina pod względem odsetka pacjentów z remisją wg skali CGI-I.

Tabela 46. Porównanie skuteczności agomelatyny i sertraliny: odsetek pacjentów z remisją wg skali CGI-I.

Badanie	Agomelatyna			Sertralina			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
Kasper 2010	70	150	46,7	59	156	37,8	0,13	1,23 (0,95; 1,61) p=0,12	-



**Nasilenie depresji wg skali CGI-S**

Ze względu na brak danych w badaniu Kasper 2010 nie można było oszacować wartości p dla różnicy zmian nasilenia depresji wg skali CGI-S między grupą leczonych agomelatyną a grupą leczonych sertralina. Jednakże w powyższym badaniu pacjenci przyjmujący agomelatynę uzyskali istotnie niższy wynik nasilenia depresji w skali CGI-S po zakończeniu terapii w porównaniu z pacjentami leczonymi sertralina (MD=-0,30; 95%CI: -0,57; -0,03; p=0,03).

Tabela 47. Porównanie skuteczności agomelatyny i sertraliny: nasilenie depresji wg skali CGI-S.

Badanie	WARTOŚĆ POCZĄTKOWA							WARTOŚĆ KOŃCOWA							ZMIANA						
	Agomelatyna			Sertralina			p	Agomelatyna			Sertralina			p	Agomelatyna			Sertralina			p
	śr.	SD	N	śr.	SD	N		śr.	SD	N	śr.	SD	N		śr.	SD	N	śr.	SD	N	
Kasper 2010	4,7	0,7	150	4,7	0,7	157	1,00	2,5	1,1	150	2,8	1,3	156	0,03	-2,2	bd	150	-1,9	bd	156	-
							Średnia różnica na końcu badania MD=-0,30 (-0,57; -0,03)							Średnia różnica dla zmian MD=-0,3							

**Nasilenie lęku wg skali HAM-A**

W badaniu Kasper 2010 wykazano znamienne przewagę agomelatyny nad sertralina pod względem poprawy nasilenia lęku wg skali HAM-A przy użyciu analizy kowariancji z wynikiem początkowym w skali HAM-A jako zmienną towarzyszącą (różnica między grupami wyniosła 2,34; 95%CI: 0,43; 4,26;  $p=0,017$ ). Własna analiza średnich zmian nasilenia lęku wg skali HAM-A w badanych grupach z zastosowaniem metody Inverse Variance nie wykazała znamiennej różnicy między grupami.

**Tabela 48. Porównanie skuteczności agomelatyny i sertraliny: zmiana nasilenia lęku wg skali HAM-A.**

Badanie	Agomelatyna			Sertralina			p	MD (95%CI)
	śr.	SD	N	śr.	SD	N		
Kasper 2010	-14,5	9,8	150	-13,1	11,0	156	0,24	-1,40 (-3,73; 0,93)*
							<b>0,017</b>	<b>2,34 (0,43; 4,26)**</b>

\* obliczenia wnioskodawcy zastosowaniem metody Inverse Variance

\*\* obliczenia autorów publikacji

**Ocena jakości snu na podstawie zapisów aktygraficznych oraz kwestionariusza LSEQ**

Ocenę snu w badaniu Kasper 2010 przeprowadzono z zastosowaniem aktyigrafii nadgarstkowej oraz kwestionariusza LSEQ. Zapisy aktygraficzne służyły do obiektywnej oceny snu, na którą składały się: efektywność snu (stosunek czasu przeznaczanego na sen do czasu spędzonego w łóżku) oraz latencja snu (czas, jaki upływa od położenia się do łóżka do zaśnięcia). Kwestionariusz LSEQ posłużył do subiektywnej oceny snu przeprowadzonej przez pacjentów.

W badaniu Kasper 2010 wykazano znamienne przewagę agomelatyny w porównaniu z sertralina pod względem poprawy efektywności snu oraz latencji snu w pierwszym tygodniu terapii, która utrzymywała się w kolejnych tygodniach (od 1. do 6. tygodnia). Po 6 tygodniach terapii w grupie pacjentów leczonych agomelatyną efektywność snu była większa o 2,77% (95%CI: 1,17; 4,37;  $p<0,001$ ) w porównaniu z grupą leczonych sertralina. Natomiast latencja snu w grupie leczonych agomelatyną była mniejsza o 8,87 min. (95%CI: -13,90; -3,84;  $p<0,001$ ) w porównaniu z grupą leczonych sertralina. W grupie leczonych agomelatyną, po dwóch tygodniach terapii, odnotowano znamienne poprawę wyniku kwestionariusza LSEQ dla podskali Zasypianie (MD=7,40, 95%CI: 3,63; 11,17;  $p<0,001$ ) oraz Jakość snu (MD=6,21; 95%CI: 1,92; 10,50;  $p<0,001$ ) w porównaniu z grupą leczonych sertralina. Różnica między grupami po 6 tygodniach terapii nie była statystycznie istotna.

**Tabela 49. Porównanie skuteczności agomelatyny i sertraliny: ocena parametrów snu (efektywność snu, latencja snu) na podstawie zapisów aktygraficznych w badaniu Kasper 2010.**

Parametr	Tydzień	Agomelatyna		Sertralina		p	MD
		śr.	N	śr.	N		
Efektywność snu (%)	0	77,2	117	76,5	114	-	-
	1	78,3	117	74,8	113	<0,001	3,5
	2	78,2	112	76,4	101	0,018	1,8
	3	78,8	112	75,8	93	0,001	5
	4	78,9	105	75,1	87	<0,001	3,8
	5	78,4	99	75,2	79	0,007	3,2
	6	78,9	88	75,7	71	0,001	3,2
Latencja snu (min.)	0	22,5	117	23,5	114	-	-
	1	19,5	117	28,4	113	<0,001	-8,9
	2	18,8	112	26,7	101	<0,001	-7,9
	3	18,8	112	28,1	93	<0,001	-9,3
	4	19,6	105	29,7	87	<0,001	-10,1
	5	20,2	99	29,9	79	0,003	-9,7
	6	18,9	88	27,8	71	0,005	-8,9

**Tabela 50. Porównanie skuteczności agomelatyny i sertraliny: zmiana parametrów snu po 6 tygodniach leczenia (efektywność snu, latencja snu) na podstawie zapisów aktygraficznych w badaniu Kasper 2010.**

Parametr	Agomelatyna			Sertralina			p	MD (95%CI)
	śr.	SD	N	śr.	SD	N		
Efektywność snu (%)	1,59	5,10	117	-1,18	7,09	114	$p<0,001$	<b>2,77 (1,17; 4,37)</b>
Latencja snu (min.)	-2,35	15,75	117	6,52	22,57	114	$p<0,001$	<b>-8,87 (-13,90; -3,84)</b>

**Tabela 51. Porównanie skuteczności agomelatyny i sertraliny: ocena snu wg podskal kwestionariusza LSEQ w badaniu Kasper 2010.**

Podskala	Tydzień	Agomelatyna (N=150)		Sertralina (N=156)		p	MD (95%CI)
		śr. (mm)	SD	śr. (mm)	SD		
Zasypianie	0	50	bd	50	bd	-	-

(mm)	2	61,61	16,63	54,21	16,99	<0,001	7,40 (3,63; 11,17)
	6	65	bd	63	bd	ns	2
Jakość snu (mm)	0	50	bd	50	bd	-	-
	2	60,60	18,25	54,39	19,99	<0,001	6,21 (1,92; 10,50)
	6	67,63	19,51	64,61	20,92	0,19	3,02 (-1,51; 7,55)

**Agomelatyna vs wenlafaksyna**

Porównanie skuteczności agomelatyny i wenlafaksyny przeprowadzono na podstawie 3 odnalezionych badań: Kennedy 2008, Lemoine 2007 i Martinotti 2012.

**Nasilenie depresji wg skali HAM-D**

W badaniu Martinotti 2012 oraz Lemoine 2007 nie wykazano znamiennej różnicy między agomelatyną a wenlafaksyną pod względem poprawy nasilenia depresji wg skali HAM-D<sub>17</sub>.

Tabela 52. Porównanie skuteczności agomelatyny i wenlafaksyny: nasilenie depresji wg skali HAM-D17.

Badanie	WARTOŚĆ POCZĄTKOWA							WARTOŚĆ KOŃCOWA							ZMIANA								
	Agomelatyna			Wenlafaksyna				p	Agomelatyna			Wenlafaksyna				p	Agomelatyna			Wenlafaksyna			
	śr.	SD	N	śr.	SD	N	śr.		SD	N	śr.	SD	N	śr.	SD		N	śr.	SD	N	p		
Lemoine 2007	25,9	3,2	165	26,0	3,3	167	0,78	9,9	6,6	165	11,0	7,4	167	0,15	-16,0	bd	165	-15,0	bd	167	ns		
							Średnia różnica na końcu badania MD=-1,10 (-2,61; 0,41)							Średnia różnica dla zmian MD=-1,00									
Martinotti 2012	bd	bd	-	bd	bd	-	-	bd	bd	-	bd	bd	-	-	-15,0	bd	30	-15,0	bd	30	ns		

**Odpowiedź na leczenie wg skali HAM-D**

Odpowiedź na leczenie wg skali HAM-D<sub>17</sub> w badaniu Lemoine 2007 definiowano jako zmniejszenie wyniku o co najmniej 50% w porównaniu z wartością w momencie kwalifikacji do leczenia. W badaniu nie wykazano istotnej różnicy między grupą osób przyjmujących agomelatynę a grupą osób przyjmujących wenlafaksynę pod względem odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie wg skali HAM-D<sub>17</sub>.

**Tabela 53. Porównanie skuteczności agomelatyny i wenlafaksyny: odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie wg skali HAM-D<sub>17</sub>.**

Badanie	Agomelatyna			Wenlafaksyna			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
Lemoine 2007	126	165	76,4	118	167	70,6	0,246	1,08 (0,95;1,23) p=0,24	-

**Ocena snu wg skali HAM-D**

W badaniu Lemoine 2007 jakość snu oceniono m.in. podskala (suma punktów 4, 5 i 6) skali HAM-D<sub>17</sub>. Ze względu na brak danych nie można było oszacować wartości p dla różnicy zmian w podskali dotyczącej snu między grupą leczonych agomelatyną i grupą leczonych wenlafaksyną. Jednakże pacjenci przyjmujący agomelatynę uzyskali średnio o 0,4 punktu istotnie niższy wynik w podskali HAM-D<sub>17</sub> dotyczącej snu w porównaniu z pacjentami leczonymi wenlafaksyną (MD=-0,40; 95%CI: -0,76; -0,04; p=0,03).

Tabela 54. Porównanie skuteczności agomelatyny i wenlafaksyny: ocena snu wg podskali HAM-D<sub>17</sub>.

Badanie	WARTOŚĆ POCZĄTKOWA							WARTOŚĆ KOŃCOWA							ZMIANA									
	Agomelatyna			Wenlafaksyna				p	Agomelatyna			Wenlafaksyna				p	Agomelatyna			Wenlafaksyna				p
	śr.	SD	N	śr.	SD	N	śr.		SD	N	śr.	SD	N	śr.	SD		N	śr.	SD	N				
Lemoine 2007	4,6	1,2	165	4,6	1,4	167	1,00	1,4	1,6	165	1,8	1,7	167	0,03	-3,2	bd	165	-2,8	bd	167	-			
							Średnia różnica na końcu badania MD=-0,40 (-0,76; -0,04)							Średnia różnica dla zmian MD=-0,4										

**Nasilenie depresji wg skali MADRS**

W badaniu Kennedy 2008 nie wykazano znamiennej różnicy między agomelatyną a wenlafaksyną w poprawie nasilenia depresji wg skali MADRS.

Tabela 55. Porównanie skuteczności agomelatyny i wenlafaksyny: nasilenie depresji wg skali MADRS.

Badanie	WARTOŚĆ POCZĄTKOWA							WARTOŚĆ KOŃCOWA							ZMIANA									
	Agomelatyna			Wenlafaksyna				p	Agomelatyna			Wenlafaksyna				p	Agomelatyna			Wenlafaksyna				p
	śr.	SD	N	śr.	SD	N	śr.		SD	N	śr.	SD	N	śr.	SD		N	śr.	SD	N				
Kennedy 2008	27,9	4,1	137	27,9	4,6	139	1,00	10,1	7,8	137	9,8	7,9	139	0,75	17,8	bd	137	-18,1	bd	139	ns			
							Średnia różnica na końcu badania MD=-0,30 (-1,55; 2,15)							Średnia różnica dla zmian MD=-0,3										



**Odpowiedź na leczenie wg skali MADRS**

Odpowiedź na leczenie wg skali MADRS w badaniu Kennedy 2008 definiowano jako zmniejszenie wyniku o co najmniej 50% w porównaniu z wartością w momencie kwalifikacji do leczenia. W badaniu nie wykazano istotnej różnicy między grupą przyjmujących agomelatynę a grupą przyjmujących wenlafaksynę pod względem odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie wg skali MADRS.

**Tabela 56. Porównanie skuteczności agomelatyny i wenlafaksyny: odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie wg skali MADRS.**

Badanie	Agomelatyna			Wenlafaksyna			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
Kennedy 2008	113	137	82,5	111	139	79,9	0,645	1,03 (0,92;1,16) p=0,58	-

**Remisja wg skali MADRS**

Odpowiedź na leczenie wg skali MADRS w badaniu Kennedy 2008 definiowano jako wynik nie większy niż 12 punktów. W badaniu nie wykazano istotnej różnicy między grupą przyjmujących agomelatynę a grupą przyjmujących wenlafaksynę pod względem odsetka pacjentów z remisją wg skali MADRS.

**Tabela 57. Porównanie skuteczności agomelatyny i wenlafaksyny: odsetek pacjentów z remisją wg skali MADRS.**

Badanie	Agomelatyna			Wenlafaksyna			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
Kennedy 2008	100	137	73,0	93	139	66,9	0,295	1,09 (0,93; 1,27) p=0,27	-

**Zmiana stanu pacjenta wg skali CGI-I**

W badaniu Lemoine 2007 zastosowana przez autorów badania analiza statystyczna wskazała na znamienne przewagę agomelatyny nad wenlafaksyną w poprawie stanu klinicznego pacjenta wg skali CGI-I po 1. tygodniu (różnica między grupami wyniosła 0,39; 95%CI: 0,20; 0,58;  $p < 0,001$ ) i po 6 tygodniach leczenia (różnica między grupami 0,32; 95%CI: 0,06; 0,58;  $p = 0,016$ ). Własna analiza danych z zastosowaniem metody Inverse Variance wskazała na znamienne przewagę agomelatyny w poprawie stanu klinicznego pacjenta wg skali CGI-I po 1. tygodniu ( $MD = -0,40$ ,  $p < 0,001$ ) i brak różnic między grupami po 6. tygodniu leczenia.

Tabela 58. Porównanie skuteczności agomelatyny i wenlafaksyny: zmiana stanu pacjenta wg skali CGI-I.

Badanie	WARTOŚĆ PO PIERWSZYM TYGODNIU TERAPII							WARTOŚĆ KONCOWA						
	Agomelatyna			Wenlafaksyna			p	Agomelatyna			Wenlafaksyna			p
	śr.	SD	N	śr.	SD	N		śr.	SD	N	śr.	SD	N	
Lemoine 2007	3,2	0,8	165	3,6	0,9	167	<0,001	1,6	0,7	165	1,6	0,8	167	1,00
	Średnia różnica po pierwszym tygodniu badania <b>MD=-0,40 (-0,58; -0,22)</b>							Średnia różnica na końcu badania MD=0,00 (-0,16; 0,16)						

**Nasilenie lęku wg skali HAM-A**

W badaniu Martinotti 2012 nie wykazano różnicy między agomelatyną a wenlafaksyną pod względem poprawy nasilenia lęku wg skali HAM-A.

Tabela 59. Porównanie skuteczności agomelatyny i wenlafaksyny: zmiana nasilenia lęku wg skali HAM-A.

Badanie	Agomelatyna			Wenlafaksyna			p	MD (95%CI)
	śr.	SD	N	śr.	SD	N		
Martinotti 2012	-10	bd	30	-10	bd	30	ns	0,0

**Ocena anhedonii wg skali SHAPS**

W badaniu Martinotti 2012 wykazano poprawę zdolności odczuwania przyjemności wg skali SHAPS w grupie pacjentów leczonych agomelatyną w porównaniu z grupą leczonych wenlafaksyną, utrzymującą się przez cały okres terapii (od 1 do 8 tygodnia). W powyższym badaniu po 8 tygodniach terapii pacjenci leczeni agomelatyną uzyskali istotną poprawę zdolności przeżywania przyjemności w porównaniu z pacjentami przyjmującymi wenlafaksynę (MD=-1,8; p<0,01).

Tabela 60. Porównanie skuteczności agomelatyny i wenlafaksyny: ocena anhedonii wg skali SHAPS na podstawie badania Martinotti 2012.

Tydzień	Agomelatyna (N=30)	Wenlafaksyna (N=30)	MD (95%CI)	p
	średnia	średnia		
0	6,5	6,4	0,1	ns
1	4	5,5	-1,5	<0,05
2	3,5	5,1	-1,6	<0,01
8	3,4	5,1	-1,7	<0,01
<b>Srednia zmiana między 8 tyg. i początkiem badania</b>	<b>-3,1</b>	<b>-1,3</b>	<b>-1,8</b>	<b>&lt;0,01</b>

**Ocena jakości snu wg kwestionariusza LSEQ**

Wyniki kwestionariusza Oceny Snu Leeds (LSEQ) są przedstawione w milimetrach od 0 do 100 obliczonych na podstawie zaznaczeń pacjentów na 10-centymetrowych skalach analogowych.

W badaniu Lemoine 2007 pacjenci po zakończeniu terapii agomelatyną uzyskali lepsze wyniki dotyczące snu wg kwestionariusza LSEQ dla podskali: Zасыпianie, Jakość Snu, Samopoczucie Po Przebudzeniu oraz Integralność Zachowania w porównaniu z leczonymi wenlafaksyną. Różnica między grupami była znamienna statystycznie i wynosiła średnio: 6,4 mm (p<0,001) dla podskali Zасыпianie, 5,63 mm (p=0,021) dla podskali Jakość Snu, 4,86 mm (p=0,040) dla podskali Samopoczucie po Przebudzeniu oraz 5,16 mm (p=0,024) dla podskali Integralność Zachowania. Znamienna różnica między grupami w podskali Zасыпianie utrzymywała się przez cały okres terapii (od 1 do 6 tygodnia).

Osobna analiza podpunktów podskali Zасыпianie wskazała na większą skuteczność agomelatyny zarówno w ułatwianiu zасыпiania (MD=5,40; p=0,022) jak i w poprawie szybkości zасыпiania (MD=5,58; p=0,019) w porównaniu z wenlafaksyną i brak różnicy między lekami pod względem zmniejszenia uczucia senności w 6 tygodniu terapii.

Tabela 61. Porównanie skuteczności agomelatyny i wenlafaksyny: ocena snu wg podskali kwestionariusza LSEQ na podstawie badania Lemoine 2007.

Tydzień	Agomelatyna		Wenlafaksyna		MD(95%CI)	p
	średnia ± SD	N	średnia ± SD	N		
<b>Podskala Zасыпianie (mm)</b>						
1	bd	bd	bd	bd	5,4	0,007
2	bd	bd	bd	bd	4,92	0,017
3	bd	bd	bd	bd	4,86	0,009
6	bd	bd	bd	bd	5,57	0,006
<b>Wartość końcowa</b>	<b>70,5±16,8</b>	<b>165</b>	<b>64,1±18,2</b>	<b>167</b>	<b>6,40 (2,63; 10,17)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Podskala Jakość Snu (mm)</b>						
1	61,2±19,6	154	55,7 ± 19,8	150	5,51 (1,06; 9,96)	0,015
2	62,2 ± 20,1	158	61,3 ± 21,4	144	0,89 (-3,82; 5,60)	0,710
3	67,0 ± 20,7	153	64,9 ± 18,3	137	2,19 (-2,35; 6,73)	0,343
6	76,3 ± 18,1	132	71,4 ± 19,8	124	4,85 (0,19; 9,51)	0,041
<b>Wartość końcowa</b>	<b>72,5 ± 21,4</b>	<b>164</b>	<b>66,9 ± 22,3</b>	<b>160</b>	<b>5,63 (0,85; 10,41)</b>	<b>0,021</b>
<b>Podskala Samopoczucie Po Przebudzeniu (mm)</b>						
1	57,4 ± 18,9	153	53,8 ± 18,2	150	3,69 (-0,50; 7,88)	0,084

2	61,1 ± 18,0	156	55,5 ± 18,1	143	5,57 (1,45; 9,69)	0,008
3	63,1 ± 20,5	153	57,5 ± 19,5	136	5,54 (0,89; 10,19)	0,020
6	69,4 ± 19,4	132	64,3 ± 21,4	125	5,13 (0,12; 10,14)	0,045
<b>Wartość końcowa</b>	<b>66,9 ± 20,5</b>	<b>163</b>	<b>62,0 ± 21,8</b>	<b>160</b>	<b>4,86 (0,23; 9,49)</b>	<b>0,040</b>
<b>Podskala Integralność Zachowania (mm)</b>						
1	58,6 ± 17,8	157	48,4 ± 18,5	155	10,25 (6,21; 14,29)	<0,001
2	57,8 ± 18,4	159	55,2 ± 19,2	146	2,60 (-1,63; 6,83)	0,227
3	61,0 ± 19,2	154	59,5 ± 18,5	137	1,49 (-2,87; 5,85)	0,501
6	68,8 ± 18,1	135	65,2 ± 18,9	124	3,61 (-0,93; 8,15)	0,118
<b>Wartość końcowa</b>	<b>66,2 ± 20,1</b>	<b>164</b>	<b>61,0 ± 20,9</b>	<b>160</b>	<b>5,16 (0,68; 9,65)</b>	<b>0,024</b>

Tabela 62. Porównanie skuteczności agomelatyny i wenlafaksyny: wyniki punktów podskali Zасыпianie kwestionariusza LSEQ w 6 tygodniu terapii na podstawie badania Lemoine 2007.

Skala LSEQ, Podskala Zасыпianie	Agomelatyna N=165 średnia ± SD	Wenlafaksyna N=167 średnia ± SD	MD (95%CI)	p
Zасыпianie (mm): trudniej niż zwykle – łatwiej niż zwykle	78,7±19,8	73,3±20,3	<b>5,40 (0,79; 10,00)</b>	<b>0,022</b>
Zасыпianie (mm): szybciej niż zwykle – wolniej niż zwykle	77,9±17,4	72,3±20,3	<b>5,58 (0,94; 10,21)</b>	<b>0,019</b>
Zасыпianie (mm): czułem się mniej śpiący niż zwykle – czułem się bardziej śpiący niż zwykle	60,2±25,7	54,3±24,5	5,91 (-0,28; 12,09)	0,061

### Ocena funkcji seksualnych wg Sex FX Scale

Funkcje seksualne w badaniu Kennedy 2008 oceniono wg Sex FX Scale. W subpopulacji SA-FS (grupa aktywnych seksualnie pacjentów, N=193) wykazano istotnie mniejsze ryzyko pogorszenia funkcji seksualnych ocenionych podskala: Popęd/Pożądanie (RR=0,35; 95%CI: 0,14; 0,86) oraz Orgazm (RR=0,46; 95%CI: 0,22; 0,99), a także mniejsze ryzyko pogorszenia Całkowitej Satysfakcji (RR=0,36; 95%CI: 0,13; 0,99) w grupie pacjentów przyjmujących agomelatynę w porównaniu z grupą leczonych wenlafaksyną. Natomiast nie wykazano różnicy między grupami w sumarycznym wyniku w skali Sex FX.

W subpopulacji pacjentów SA-R (grupa aktywnych seksualnie pacjentów z remisją depresji, N=111) wykazano istotnie mniejsze ryzyko pogorszenia funkcji seksualnych ocenionych podskala: Popęd/Pożądanie (RR=0,17; 95%CI: 0,04; 0,74) oraz Orgazm (RR=0,23; 95%CI: 0,07; 0,79) w grupie pacjentów przyjmujących agomelatynę w porównaniu z grupą leczonych wenlafaksyną. Natomiast nie wykazano różnicy między grupami w sumarycznym wyniku w skali Sex FX oraz Całkowitej Satysfakcji.

Ze względu na brak danych nie można oszacować wartości p dla różnicy zmian wyników w skali Sex FX w subpopulacji SA-R między grupą leczonych agomelatyną i grupą leczonych wenlafaksyną. Jednakże na końcu badania zarówno wyniki sumaryczne, jak i wyniki w poszczególnych podskalach Sex FX Scale nie różniły się istotnie między grupami kobiet i mężczyzn przyjmujących agomelatynę lub wenlafaksynę. Wyjątek stanowi istotnie większa poprawa wyniku w podskali Orgazm w grupie kobiet leczonych agomelatyną w porównaniu z grupą kobiet leczonych wenlafaksyną (**MD=1,90; 95%CI: 0,53; 3,27; p=0,009**, Tabela 64).

Tabela 63. Porównanie skuteczności agomelatyny i wenlafaksyny: odsetek pacjentów z pogorszeniem funkcji seksualnych wg skali Sex FX w subpopulacji SA-FS i SA-R w badaniu Kennedy 2008.

Podskala skali Sex FX	Agomelatyna			Wenlafaksyna			P	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
<b>Subpopulacja SA-FS</b>									
Popęd/Pożądanie	6	103	6,0	15	90	16,4	<0,001	<b>0,35 (0,14; 0,86)</b> p=0,024	<b>-0,11 (-0,20; -0,02)</b> p=0,017
Orgazm	9	103	9,1	17	90	18,5	0,001	<b>0,46 (0,22; 0,99)</b> p=0,046	<b>-0,10 (-0,199; -0,004)</b> p=0,041
Wyn k sumaryczny	8	103	8,2	14	90	15,2	<0,001	0,50 (0,22; 1,14) p=0,097	-
Całkowita satysfakcja	5	103	4,9	12	90	12,8	0,005	<b>0,36 (0,13; 0,99)</b> p=0,049	<b>-0,09 (-0,166; -0,003)</b> p=0,042
<b>Subpopulacja SA-R</b>									
Popęd/Pożądanie	2	60	3,6	10	51	19,4	0,007	<b>0,17 (0,04; 0,74)</b> p=0,018	<b>-0,16 (-0,28; -0,05)</b> p=0,007

Orgazm	3	60	4,3	11	51	21,2	<0,001	0,23 (0,07; 0,79) p=0,019	-0,17 (-0,29; -0,04) p=0,010
Wynik sumaryczny	4	60	7,3	8	51	15,7	0,219	0,43 (0,14; 1,33) p=0,142	-
Całkowita satysfakcja	1	60	2,5	6	51	11,8	0,006	0,14 (0,02; 1,14) p=0,066	-

Tabela 64. Porównanie skuteczności agomelatyny i wenlafaksyny: ocena funkcji seksualnych wg skali Sex FX w subpopulacji SA-R w badaniu Kennedy 2008.

Podskala skali Sex FX	WARTOŚCI POCZĄTKOWE				WARTOŚCI KOŃCOWE				p	ZMIANA			
	średnia	SD	średnia	SD	średnia	SD	średnia	SD		średnia	SD	średnia	SD
<b>A. Kobiety w grupie SA-R</b>													
	Agomelatyna N=46		Wenlafaksyna N=33		Agomelatyna N=46		Wenlafaksyna N=33		p	Agomelatyna N=46		Wenlafaksyna N=33	
Popęd/Pożądanie	4,7	3,3	5,0	3,6	7,0	3,4	7,0	4,7	0,908	2,3	bd	2,0	bd
Podniecenie	9,3	1,5	9,4	1,3	10,0	2,2	9,7	3,4	0,543	0,7	bd	0,3	bd
Orgazm	8,2	1,5	7,8	1,4	8,5	2,3	6,6	3,5	0,009	0,3	bd	-1,2	bd
Wynik sumaryczny	22,2	5,2	22,2	4,5	25,4	6,3	23,2	10,4	0,237	3,2	bd	1,0	bd
Całkowita satysfakcja	8,5	4,7	9,8	4,8	11,5	5,0	11,9	5,2	0,804	3	bd	2,1	bd
<b>B. Mężczyźni w grupie SA-R</b>													
	Agomelatyna N=14		Wenlafaksyna N=18		Agomelatyna N=14		Wenlafaksyna N=18		p	Agomelatyna N=14		Wenlafaksyna N=18	
Popęd/Pożądanie	6,6	2,9	9,7	4,8	9,9	3,4	10,1	4,2	0,245	3,3	bd	0,4	bd
Podniecenie	9,9	1,6	11,1	2,5	10,6	2,8	11,6	3,1	0,995	0,7	bd	0,5	bd
Orgazm	8,9	0,9	9,7	1,4	8,9	2,8	8,3	3,3	0,117	0,0	bd	-1,4	bd
Wynik sumaryczny	25,4	4,6	30,4	7,9	29,3	7,2	29,9	8,9	0,176	3,9	bd	-0,5	bd
Całkowita satysfakcja	9,9	2,9	9,5	4,1	12,7	2,6	12,3	4,8	0,875	2,8	bd	2,8	bd

**Agomelatyna vs komparator połączony**

Komparatorem połączonym w niniejszej analizie są leki przeciwdepresyjne obecnie refundowane z grup refundacyjnych 184.0 i 187.0, dla których istnieją dowody bezpośrednie. Leki składające się na komparator połączony w poszczególnych punktach końcowych skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 65. Leki składające się na komparator połączony w poszczególnych punktach końcowych skuteczności i bezpieczeństwa.

Punkt końcowy	Fluoksetyna	Paroksetyna	Sertralina	Wenlafaksyna
Nasilenie depresji wg skali HAM-D	x	x	x	x
Odpowiedź na leczenie wg skali HAM-D	x	x	x	x
Remisja wg skali HAM-D	x	x	x	-
Jakość snu wg skali HAM-D	x	-	-	x
Nasilenie depresji wg skali MADRS	-	x	-	x
Zmiana stanu pacjenta wg skali CGI-I	x	-	x	x
Odpowiedź na leczenie wg skali CGI-I	x	x	x	-
Remisja wg skali CGI-I	x	-	x	-
Nasilenie depresji wg skali CGI-S	x	x	x	-
Nasilenie lęku wg skali HAM-A	x	x	x	x
Ocena snu wg kwestionariusza LSEQ (podskala Jakość Snu)	-	-	x	x
Zdarzenia niepożądane ogółem	x	x	x	x
Ciężkie zdarzenia niepożądane	x	x	-	-
Działania niepożądane leku	x	-	-	x

Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	x	x	x	x
Przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności	x	x	x	x
Samobójstwa i próby samobójcze	-	x	-	x
Ból głowy	x	x	x	x
Nudności	x	x	-	x
Infekcja górnych dróg oddechowych	x	x	-	x
Suchość w jamie ustnej	x	x	x	x
Biegunka	x	x	x	x
Senność	x	x	-	x
Ból brzucha	x	x	-	x
Zawroty głowy	x	x	-	x
Wymioty	x	-	-	x
Grypa lub objawy grypopodobne	x	-	-	x
Zwiększone pocenie	-	-	x	x
Zaparcia	x	-	-	x
Zmęczenie	-	x	x	-
Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych	x	-	-	x

### Nasilenie depresji wg skali HAM-D

Metaanaliza 6 badań wykazała dużą heterogeniczność danych ( $I^2=80\%$ ). Po wykluczeniu badania CAGO178A2303, metaanaliza 4 badań (bez Martinotti 2012) wskazała na znamienne większą skuteczność agomelatyny w porównaniu z komparatorem połączonym (fluoksetyna, sertralina, wenlafaksyna, paroksetyna) pod względem zmniejszenia nasilenia depresji wg skali HAM-D<sub>17</sub> (**MD=-1,09; 95%CI: -1,90; -0,29; p=0,008**).

Tabela 66. Porównanie skuteczności agomelatyny i komparatora połączonego: nasilenie depresji wg skali HAM-D<sub>17</sub>.

Badanie	WARTOŚĆ KOŃCOWA							ZMIANA						
	Agomelatyna			Komparator połączony			p	Agomelatyna			Komparator połączony			p
	śr.	SD	N	śr.	SD	N		śr.	SD	N	śr.	SD	N	
CAGO178A2303	17,1	7,4	162	14,0	7,5	163	<0,01	-10,3	7,3	162	-13,2	7,3	163	<0,01
Hale 2010	11,1	7,3	247	12,7	8,5	257	0,02	-17,3	7,3	247	-16,0	8,4	257	0,06
Kasper 2010	10,3	7,0	150	12,1	8,3	156	0,04	-15,8	7,3	150	-14,4	8,7	156	0,13
Lemoine 2007	9,9	6,6	165	11,0	7,4	167	0,15	-16,0	bd	165	-15,0	bd	167	ns
Loo 2002	12,8	8,2	135	13,1	8,4	144	0,75	-14,6	bd	135	-14,2	bd	144	-
Martinotti 2012	bd	bd	-	bd	bd	-	-	-15,0	bd	30	-15,0	bd	30	ns

### Odpowiedź na leczenie wg skali HAM-D

Metaanaliza 4 badań wskazała na większą szansę uzyskania odpowiedzi na leczenie wg skali HAM-D<sub>17</sub> (zmniejszenie wyniku o co najmniej 50% w porównaniu z wartością w momencie kwalifikacji do leczenia) podczas stosowania agomelatyny w porównaniu z komparatorem połączonym (fluoksetyna, sertralina, wenlafaksyna, paroksetyna) (RR=1,11; 95%CI: 1,03; 1,19; p=0,005)

Tabela 67. Porównanie skuteczności agomelatyny i komparatora połączonego: odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie wg skali HAM-D<sub>17</sub>.

Badanie	Agomelatyna			Komparator połączony			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
Hale 2010	177	247	71,7	164	257	63,8	0,06	<b>1,11 (1,03; 1,19) p=0,005</b>	<b>0,07 (0,02; 0,12) p=0,005</b>
Kasper 2010	105	150	70,0	96	156	61,5	0,119		
Lemoine 2007	126	165	76,4	118	167	70,6	0,246		
Loo 2002	83	135	61,5	81	144	56,3	0,396		

### Remisja wg skali HAM-D

Metaanaliza 4 badań wykazała dużą heterogeniczność danych ( $I^2=84\%$ ). Przy znacznej niejednorodności badań ( $I^2>75\%$ ) zgodnie z *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions v. 5.0.1* nie należy przeprowadzać łącznej analizy danych. Po wykluczeniu badania CAGO178A2303, metaanaliza 3 badań nie wykazała znamiennej różnicy między agomelatyną a komparatorem połączonym (fluoksetyna, sertralina, paroksetyna) pod względem odsetka pacjentów uzyskujących remisję wg skali HAM-D<sub>17</sub>. Remisję w skali HAM-D<sub>17</sub> w badaniu Loo 2002 definiowano jako uzyskanie nie więcej niż 7 punktów, w badaniach Hale 2010 i Kasper 2010 jako uzyskanie nie więcej niż 6 punktów, natomiast w badaniu CAGO178A2303



definiowano jako uzyskanie równo 7 punktów w powyższej skali. Przyczynę niejednorodności upatruje się w odmiennym zdefiniowaniu remisji w skali HAM-D<sub>17</sub> w badaniach Loo 2002, Hale 2010, Kasper 2010 (zakres) i badaniu CAGO178A2303 (konkretna wartość).

Tabela 68. Porównanie skuteczności agomelatyny i komparatora połączonego: odsetek pacjentów z remisją wg skali HAM-D17.

Badanie	Agomelatyna			Komparator połączony			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
CAGO178A2303	9	162	5,6	37	163	22,7	<0,001	I <sup>2</sup> =84%	-
Hale 2010	79	247	32,0	73	257	28,4	0,381		
Kasper 2010	49	150	32,7	45	156	28,8	0,469		
Loo 2002	41	135	30,4	37	144	25,7	0,424		

### Ocena snu wg skali HAM-D

Metaanaliza 2 badań wskazała na znamienne statystycznie większą skuteczność agomelatyny pod względem poprawy jakości snu ocenionej podskalą HAM-D<sub>17</sub> (4, 5 i 6 punkt skali HAM-D<sub>17</sub>) w porównaniu z komparatorem połączonym (fluoksetyna, wenlafaksyna) (**MD=-0,40; 95%CI: -0,64, -0,16; p<0,001**).

Tabela 69. Porównanie skuteczności agomelatyny i komparatora połączonego: ocena snu wg podskali HAM-D17.

Badanie	WARTOŚĆ KOŃCOWA							ZMIANA						
	Agomelatyna			Komparator połączony			p	Agomelatyna			Komparator połączony			p
	śr.	SD	N	śr.	SD	N		śr.	SD	N	śr.	SD	N	
Hale 2010	1,4	1,7	247	1,8	1,9	257	0,01	-3,5	bd	247	-3,1	bd	257	-
Lemoine 2007	1,4	1,6	165	1,8	1,7	167	0,03	-3,2	bd	165	-2,8	bd	167	-

### Nasilenie depresji wg skali MADRS

Metaanaliza 2 badań nie wykazała różnicy między agomelatyną a komparatorem połączonym (paroksetyna, wenlafaksyna) pod względem nasilenia depresji po zakończonym leczeniu wg skali MADRS.

Tabela 70. Porównanie skuteczności agomelatyny i komparatora połączonego: nasilenie depresji wg skali MADRS.

Badanie	WARTOŚĆ KOŃCOWA							ZMIANA						
	Agomelatyna			Komparator połączony			p	Agomelatyna			Komparator połączony			p
	śr.	SD	N	śr.	SD	N		śr.	SD	N	śr.	SD	N	
Loo 2002	13,6	9,3	125	14,0	9,8	135	0,75	-17,3	bd	125	-17,7	bd	135	-
Kennedy 2008	10,1	7,8	137	9,8	7,9	139	0,75	-17,8	bd	137	-18,1	bd	139	ns

### Zmiana stanu pacjenta wg skali CGI-I

Metaanaliza 2 badań nie wykazała różnicy między agomelatyną a komparatorem połączonym (fluoksetyna, sertralina, wenlafaksyna) pod względem stanu pacjenta ocenionego skalą CGI-I po zakończeniu leczenia.

Tabela 71. Porównanie skuteczności agomelatyny i komparatora połączonego: zmiana stanu pacjenta wg skali CGI-I.

Badanie	Agomelatyna			Komparator połączony			p	MD (95%CI)
	śr.	SD	N	śr.	SD	N		
Hale 2010	1,9	1,0	247	2,1	1,2	257	0,04	-0,15 (-0,33; 0,03) p=0,10
Kasper 2010	1,8	1,0	150	2,1	1,2	156	0,02	
Lemoine 2007	1,6	0,7	165	1,6	0,8	167	1,00	

### Odpowiedź na leczenie wg skali CGI-I

Metaanaliza 3 badań wykazała dużą heterogeniczność danych (I<sup>2</sup>=84%). Przy znacznej niejednorodności badań (I<sup>2</sup>>75%) zgodnie z *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions v. 5.0.1* nie należy przeprowadzać łącznej analizy danych. Po wykluczeniu badania CAGO178A2303, metaanaliza 2 badań wskazała na większą szansę uzyskania odpowiedzi na leczenie wg skali CGI-I (ocena równa 1 lub 2 w powyższej skali) podczas stosowania agomelatyny w porównaniu z komparatorem połączonym (fluoksetyna, sertralina) (**RR=1,11; 95%CI: 1,03; 1,20; p=0,007**).

Tabela 72. Porównanie skuteczności agomelatyny i komparatora połączonego: odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie wg skali CGI-I.

Badanie	Agomelatyna			Komparator połączony			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
CAGO178A2303	70	162	43,2	91	163	56,2	0,02	I <sup>2</sup> =84%	-

Hale 2010	192	247	77,7	176	257	68,8	0,023		
Kasper 2010	125	150	83,3	120	156	76,9	0,20		

### Remisja wg skali CGI-I

Metaanaliza 2 badań nie wykazała znamiennej różnicy między agomelatyną a komparatorem połączonym (fluoksetyna, sertralina) pod względem odsetka pacjentów uzyskujących remisję wg skali CGI-I. Remisję wg skali CGI-I w badaniach Hale 2010 i Kasper 2010 definiowano jako uzyskanie oceny równej 1.

Tabela 73. Porównanie skuteczności agomelatyny i komparatora połączonego: odsetek pacjentów z remisją wg skali CGI-I.

Badanie	Agomelatyna			Komparator połączony			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
Hale 2010	97	247	39,3	102	257	39,8	0,896	1,08 (0,91; 1,28) p=0,37	-
Kasper 2010	70	150	46,7	59	156	37,8	0,13		

### Nasilenie depresji wg skali CGI-S

Metaanaliza 3 badań wskazała na mniejsze nasilenie depresji wg skali CGI-S w grupie pacjentów stosujących agomelatynę w porównaniu ze stosującymi komparator połączony (fluoksetyna, sertralina, paroksetyna) (**MD=-0,19; 95%CI: -0,35; -0,03; p=0,02**).

Tabela 74. Porównanie skuteczności agomelatyny i komparatora połączonego: nasilenie depresji wg skali CGI-S.

Badanie	WARTOŚĆ KOŃCOWA							ZMIANA						
	Agomelatyna			Komparator połączony			p	Agomelatyna			Komparator połączony			p
	śr.	SD	N	śr.	SD	N		śr.	SD	N	śr.	SD	N	
Hale 2010	2,6	1,3	247	2,8	1,4	257	0,10	-2,4	bd	247	-2,2	bd	257	-
Kasper 2010	2,5	1,1	150	2,8	1,3	156	<b>0,03</b>	-2,2	bd	150	-1,9	bd	156	-
Loo 2002	2,8	1,4	135	2,8	1,5	144	0,60	-1,9	bd	135	-2,2	bd	144	-

### Nasilenie lęku wg skali HAM-A

Metaanaliza 3 badań nie wykazała różnicy między agomelatyną a komparatorem połączonym (fluoksetyna, sertralina, paroksetyna, wenlafaksyna) pod względem zmniejszania nasilenia lęku wg skali HAM-A.

Tabela 75. Porównanie skuteczności agomelatyny i komparatora połączonego: nasilenie lęku wg skali HAM-A.

Badanie	WARTOŚĆ KOŃCOWA							ZMIANA						
	Agomelatyna			Komparator połączony			p	Agomelatyna			Komparator połączony			p
	śr.	SD	N	śr.	SD	N		śr.	SD	N	śr.	SD	N	
Hale 2010	11,1	8,1	247	12,3	10,0	257	0,14	-14,7	9,5	247	-14,2	10,3	257	0,57
Kasper 2010	bd	bd	150	bd	bd	156	-	-14,5	9,8	150	-13,1	11,0	156	0,24
Loo 2002	12,6	8,6	125	14,0	9,8	135	0,2	-13,2	bd	125	-12,0	bd	135	-
Martinotti 2012	bd	bd	30	bd	bd	30	-	-10	bd	30	-10	bd	30	ns

### Ocena snu wg kwestionariusza LSEQ (podskala Jakość Snu)

Metaanaliza 2 badań wskazała na brak różnicy między agomelatyną a komparatorem połączonym (sertralina, wenlafaksyna) pod względem poprawy wyniku podskali Jakość Snu kwestionariusza LSEQ po 2 tygodniach leczenia (sertralina, wenlafaksyna). Jednakże metaanaliza wyników po 6 tygodniach leczenia wskazała na większą poprawę wyniku podskali Jakości Snu kwestionariusza LSEQ w grupie stosujących agomelatynę w porównaniu z stosującymi komparator połączony (sertralina, wenlafaksyna) (**MD=4,25; 95%CI: 0,96; 7,53; p=0,01**).

Tabela 76. Porównanie skuteczności agomelatyny i komparatora połączonego: ocena snu wg podskal kwestionariusza LSEQ.

Badanie	Podskala	DRUGI TYDZIEŃ							WARTOŚĆ KOŃCOWA						
		Agomelatyna			Komparator połączony			p	Agomelatyna			Komparator połączony			p
		śr.	SD	N	śr.	SD	N		śr.	SD	N	śr.	SD	N	
Kasper 2010	Zasypianie (mm)	61,61	16,63	150	54,21	16,99	156	<0,001	65	bd	150	63	bd	156	ns
Lemoine 2007		bd	bd	bd	bd	bd	bd	-	70,5	16,8	165	64,1	18,2	167	<0,001
Kasper 2010	Jakość snu	60,60	18,25	150	54,39	19,99	156	<0,001	67,63	19,51	150	64,61	20,92	156	0,19

Lemoine 2007	(mm)	62,2	20,1	164	61,3	21,4	160	0,710	72,5	21,4	164	66,9	22,3	160	0,021
-----------------	------	------	------	-----	------	------	-----	-------	------	------	-----	------	------	-----	-------

### 3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

#### Informacje z ChPL Valdoxan:

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych ponad 7 900 pacjentów z depresją otrzymywało produkt Valdoxan. Działania niepożądane zazwyczaj były łagodne lub umiarkowane i występowały w pierwszych dwóch tygodniach leczenia. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były nudności i zawroty głowy. Zazwyczaj były to przemijające działania niepożądane i na ogół nie prowadziły do przerwania leczenia.

Działania niepożądane występujące najczęściej, w tym przypadku w kategorii „częste” ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ): lęk, ból głowy, zawroty głowy, senność, bezsenność, migrena, nudności, biegunka, zaparcie, ból brzucha, wymioty, zwiększone wartości AlAT i (lub) AspAT, wzmożone pocenie się, ból pleców, zmęczenie.

Częstości występowania nie były korygowane względem placebo.

#### Wyniki przedstawione przez wnioskodawcę

##### Porównanie agomelatyna vs fluoksetyna

Analiza bezpieczeństwa wskazała na znamienne mniejsze ryzyko wystąpienia nudności podczas stosowania agomelatyny w porównaniu z fluoksetyną (RR=0,67; 95%CI: 0,46; 0,97; p=0,04). Jednocześnie wykazano brak różnicy między grupą leczonych agomelatyną i leczonych fluoksetyną pod względem częstości występowania innych zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych).

Tabela 77. Porównanie bezpieczeństwa agomelatyny i fluoksetyny: zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach Hale 2010, Shu 2013 i 022.

Badanie	Agomelatyna			Fluoksetyna			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
<b>Zdarzenia niepożądane łącznie</b>									
Hale 2010	143	250	57,2	148	263	56,3	0,83	0,99 (0,89; 1,11) p=0,92	-
Shu 2013	143	310	46,1	147	310	47,4	0,75		
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>									
Hale 2010	10	250	4,0	14	263	5,3	0,48	0,86 (0,48; 1,53) p=0,86	-
Shu 2013	10	310	3,2	10	310	3,2	1,00		
<b>Działania niepożądane leku</b>									
Hale 2010	96	250	38,4	108	263	41,1	0,54	0,87 (0,74; 1,01) p=0,07	-
Shu 2013	93	310	30,0	116	310	37,4	0,05		
<b>Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych</b>									
Hale 2010	10	252	4,0	17	263	6,5	0,20	0,75 (0,51; 1,11) p=0,15	-
Shu 2013	27	310	8,7	34	310	11,0	0,42		
022	3	133	2,3	3	137	2,2	1,00		
<b>Przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności</b>									
Hale 2010	7	252	2,8	13	263	4,9	0,26	0,96 (0,60; 1,55) p=0,88	-
Shu 2013	10	314	3,2	10	314	3,2	1,00		
022	14	133	10,5	10	137	7,3	0,40		
<b>Ból głowy</b>									
Hale 2010	40	250	16,0	30	263	11,4	0,13	1,30 (0,90; 1,86) p=0,16	-
Shu 2013	19	310	6,1	17	310	5,5	0,86		
<b>Nudności</b>									
Hale 2010	20	250	8,0	30	263	11,4	0,19	<b>0,67 (0,46; 0,97) p=0,04</b>	<b>-0,04 (-0,07; -0,00) p=0,03</b>
Shu 2013	22	310	7,1	34	310	11,0	0,12		
<b>Infekcja górnych dróg oddechowych</b>									
Hale 2010	10	250	4,0	2	263	0,8	0,02	2,31 (0,58; 9,14) p=0,23	-
Shu 2013	9	310	2,9	7	310	2,3	0,80		
<b>Suchość w jamie ustnej</b>									

Hale 2010	8	250	3,2	8	263	3,0	0,92	0,96 [0,49, 1,89] p=0,92	-
Shu 2013	8	310	2,6	9	310	2,9	1,00		
<b>Zawroty głowy</b>									
Hale 2010	7	250	2,8	9	263	3,4	0,69	1,16 (0,71; 1,92) p=0,55	-
Shu 2013	24	310	7,7	18	310	5,8	0,43		
<b>Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych</b>									
Hale 2010	4	250	1,6	1	263	0,4	0,21	3,09 (0,63, 15,19) p=0,16	-
Shu 2013*	2	310	0,7	1	310	0,4	1,00		
<b>Biegunka</b>									
Hale 2010	7	250	2,8	7	263	2,7	0,92	1,05 (0,37; 2,96) p=0,92	-
<b>Senność</b>									
Hale 2010	15	250	6,0	9	263	3,4	0,17	1,01 [0,32, 3,17] p=0,98	-
Shu 2013	6	310	1,9	11	310	3,5	0,33		
<b>Bezsenność</b>									
Shu 2013	9	310	2,9	8	310	2,6	1,00	1,13 (0,44; 2,88) p=0,81	-
<b>Ból brzucha</b>									
Hale 2010	11	250	4,4	7	263	2,7	0,28	1,65 (0,65; 4,20) p=0,29	-
<b>Wymioty</b>									
Hale 2010	5	250	2,0	7	263	2,7	0,77	0,75 (0,24; 2,34) p=0,62	-
<b>Grypa lub objawy grypopodobne</b>									
Hale 2010	6	250	2,4	7	263	2,7	0,85	0,90 (0,31; 2,65) p=0,85	-
<b>Kołatanie serca</b>									
Shu 2013	4	310	1,3	4	310	1,3	1,00	1,00 (0,25; 3,96) p=1,00	-

<b>Niepokój/lęk</b>									
Shu 2013	5	310	1,6	6	310	1,9	1,00	0,83 (0,26; 2,70) p=0,76	-
<b>Sedacja</b>									
Shu 2013	5	310	1,6	4	310	1,3	1,00	1,25 (0,34; 4,61) p=0,74	-
<b>Zapalenie nosogardzieli</b>									
Shu 2013	4	310	1,3	5	310	1,6	1,00	0,80 (0,22; 2,95) p=0,74	-
<b>Zaparcia</b>									
Hale 2010	8	250	3,2	3	263	1,1	0,11	2,81(0,75; 10,46) p=0,12	-
*aktywność enzymów wątrobowych powyżej 3-krotnej wartości górnej granicy prawidłowego zakresu									

### Porównanie agomelatyna vs paroksetyna

Metaanaliza dwóch badań wykazała istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem (RR=0,84; 95%CI: 0,75; 0,93; p=0,001) oraz nudności (RR=0,28; 95%CI: 0,16; 0,49; p<0,001) podczas przyjmowania agomelatyny w porównaniu z przyjmowaniem paroksetyny. Jednocześnie na podstawie danych z badań Loo 2002, CAGO178 A2303 i 023 nie wykazano różnicy między grupami pod względem częstości występowania innych raportowanych zdarzeń niepożądanych, przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych lub braku skuteczności terapii.

Tabela 78. Porównanie bezpieczeństwa agomelatyny i paroksetyny: zdarzenia niepożądane raportowane w odnalezionych badaniach klinicznych.

Badanie	Agomelatyna			Paroksetyna			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
<b>Zdarzenie niepożądane ogółem</b>									
Loo 2002	70	137	51,1	97	147	66,0	0,01	0,84 (0,75; 0,93) p=0,001	-0,12 (-0,19; -0,05) p=0,001
CAGO178A2303	120	167	71,9	135	166	81,3	0,05		
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>									
CAGO178A2303	3	167	1,8	1	166	0,6	0,62	2,98 (0,31; 28,38) p=0,34	-
<b>Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych</b>									
Loo 2002	11	137	8,0	10	147	6,8	0,82	0,90 (0,51; 1,58) p=0,71	-
CAGO178A2303	4	169	2,4	8	168	4,8	0,26		
023	6	142	4,2	6	138	4,3	1,00		
<b>Przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności</b>									
Loo 2002	9	137	6,6	11	147	7,5	0,82	0,84 (0,47; 1,52) p=0,57	-
CAGO178A2303	1	169	0,6	2	168	1,2	0,62		

023	9	142	6,3	10	138	7,2	0,82		
<b>Samobójstwa i próby samobójcze</b>									
Loo 2002	2	137	1,5	3	147	2,0	> 0,999	0,72 (0,12; 4,22) p=0,71	-
<b>Ból głowy</b>									
Loo 2002	9	137	6,6	12	147	8,2	0,66	0,73 (0,48; 1,13) p=0,16	-
CAGO178A2303	22	167	13,2	31	166	18,7	0,18		
<b>Nudności</b>									
Loo 2002	4	137	2,9	25	147	17,0	< 0,001	<b>0,28 (0,16; 0,49) p&lt;0,001</b>	<b>-0,12 (-0,17; -0,07) p&lt;0,001</b>
CAGO178A2303	10	167	6,0	27	166	16,3	0,003		
<b>Infekcja górnych dróg oddechowych</b>									
Loo 2002	0	137	0,0	1	147	0,7	> 0,999	1,15 (0,65; 2,04) p=0,63	-
CAGO178A2303	22	167	13,2	18	166	10,8	0,61		
<b>Suchość w jamie ustnej</b>									
Loo 2002	1	137	0,7	5	147	3,4	0,22	0,81 (0,44; 1,50) p=0,51	-
CAGO178A2303	16	167	9,6	16	166	9,8	1,00		
<b>Senność</b>									
Loo 2002	4	137	2,9	11	147	7,5	0,11	0,67 (0,37; 1,20) p=0,18	-
CAGO178A2303	13	167	7,8	15	166	9,0	0,70		
<b>Ból brzucha</b>									
Loo 2002	5	137	3,6	5	147	3,4	> 0,999	1,07 (0,32; 3,63) p=0,91	-
<b>Biegunka</b>									
Loo 2002	5	137	3,6	6	147	4,1	> 0,999	0,89 (0,28; 2,86) p=0,85	-
<b>Zmęczenie</b>									
CAGO178A2303	9	167	5,4	17	166	10,2	0,11	0,53 (0,24; 1,15) p=0,11	-
<b>Sedacja</b>									
CAGO178A2303	9	167	5,4	7	166	4,2	0,70	1,28 (0,49; 3,35) p=0,62	-
<b>Zawroty głowy</b>									
CAGO178A2303	8	167	4,8	10	166	6,0	0,64	0,80 (0,32; 1,96) p=0,62	-
<b>Dyskomfort w żołądku</b>									
CAGO178A2303	7	167	4,2	3	166	1,8	0,34	2,32 (0,61; 8,82) p=0,22	-
<b>Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (powyżej 3-krotnej wartości górnej granicy prawidłowego zakresu)</b>									
CAGO178A2303	3	158	1,9	1	160	0,6	0,37	3,04 (0,32; 28,90) p=0,33	-

### Porównanie agomelatyna vs sertralina

W badaniu Kasper 2010 wykazano mniejsze ryzyko przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (RR=0,37; 95%CI: 0,14; 1,00; p=0,05) podczas stosowania agomelatyny w porównaniu z stosowaniem sertraliny. Jednocześnie w powyższym badaniu wykazano większe ryzyko wystąpienia zmęczenia podczas stosowania agomelatyny w porównaniu ze stosowaniem sertraliny (RR=4,71; 95%CI: 1,03; 21,44; p<0,05). Grupy nie różniły się istotnie między sobą pod względem innych raportowanych zdarzeń niepożądanych.

Tabela 79. Porównanie bezpieczeństwa agomelatyny i sertraliny: zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu Kasper 2010.

Zdarzenie niepożądane	Agomelatyna			Sertralina			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
Zdarzenia niepożądane ogółem	73	152	48,0	78	159	49,1	0,86	0,98 (0,78; 1,23) p=0,86	-
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	5	154	3,2	14	159	8,8	0,06	<b>0,37 (0,14; 1,00) p=0,05</b>	<b>-0,056 (-0,108; -0,003) p=0,04</b>
Przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności	4	154	2,6	8	159	5,0	0,38	0,52 (0,16; 1,68) p=0,27	-
Biegunka	6	152	3,9	9	159	5,7	0,48	0,68 (0,24; 1,97) p=0,48	-
Ból głowy	13	152	8,6	16	159	10,1	0,65	0,84 (0,39; 1,80) p=0,65	-
Suchość w jamie ustnej	8	152	5,3	8	159	5,0	0,93	1,05 (0,38; 2,87) p=0,93	-
Zmęczenie	9	152	5,9	2	159	1,3	0,03	<b>4,71 (1,03; 21,44) p&lt;0,05</b>	<b>0,047 (0,005; 0,088) p=0,03</b>
Zwiększone pocenie	0	152	0,0	8	159	5,0	<0,01	0,06 (0,00; 1,06) p=0,054	-

**Porównanie agomelatyna vs wenlafaksyna**

Na podstawie danych z odnalezionych badań wykazano istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia działań niepożądanych leku (RR=0,54; 95%CI: 0,36; 0,80; p=0,002), przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (RR=0,29; 95%CI: 0,15; 0,55; p<0,001) oraz wystąpienia zawrotów głowy (RR=0,19; 95%CI: 0,06; 0,64; p=0,007) podczas stosowania agomelatyny w porównaniu ze stosowaniem wenlafaksyny. Jednocześnie nie wykazano różnic między grupami pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, przerywania leczenia z powodu braku skuteczności oraz innych raportowanych zdarzeń niepożądanych.

**Tabela 80. Porównanie bezpieczeństwa agomelatyny i wenlafaksyny: zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach: Kennedy 2008, Lemoine 2007 i Martinotti 2012.**

Badanie	Agomelatyna			wenlafaksyna			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
<b>Zdarzenia niepożądane ogółem</b>									
Lemoine 2007	85	166	51,2	96	168	57,1	0,28	0,90 (0,74; 1,09) p=0,28	-
<b>Działania niepożądane leku</b>									
Kennedy 2008	28	137	20,4	53	140	38,1	0,002	<b>0,54 (0,36; 0,80) p=0,002</b>	<b>-0,14 (-0,28; -0,07) p&lt;0,001</b>
<b>Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych</b>									
Kennedy 2008	3	137	2,2	12	140	8,6	0,031	<b>0,29 (0,15; 0,55) p&lt;0,001</b>	<b>-0,08 (-0,12; -0,04) p&lt;0,001</b>
Lemoine 2007	7	165	4,2	22	167	13,2	0,006		
Martinotti 2012	1	30	3,3	5	30	16,7	0,195		
<b>Przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności</b>									
Lemoine 2007	3	165	1,8	3	167	1,8	1,00	1,01 (0,21; 4,94) p=0,99	-
<b>Samobójstwa i próby samobójcze</b>									
Lemoine 2007	1	166	0,6	1	168	0,6	> 0,999	1,01 (0,06; 16,5) p=1,00	-
<b>Ból głowy</b>									
Kennedy 2008	14	137	10,2	11	140	7,9	0,535	0,98 (0,61; 1,58) p=0,94	-
Lemoine 2007	16	166	9,6	20	168	11,9	0,597		
<b>Nudności</b>									
Kennedy 2008	16	137	11,7	24	140	17,3	0,233	0,43 (0,17; 1,09) p=0,08 I <sup>2</sup> =77%	-
Lemoine 2007	10	166	6,0	38	168	22,6	< 0,001		
<b>Infekcja górnych dróg oddechowych</b>									
Kennedy 2008	10	137	7,3	9	140	6,5	0,816	1,09 (0,55; 2,15) p=0,81	-
Lemoine 2007	6	166	3,6	6	168	3,6	> 0,999		
<b>Suchość w jamie ustnej</b>									
Lemoine 2007	3	166	1,8	6	168	3,6	0,502	0,51 (0,13; 1,99) p=0,33	-
<b>Biegunka</b>									
Lemoine 2007	8	166	4,8	3	168	1,8	0,138	2,70 (0,73; 10,00) p=0,14	-
<b>Senność</b>									
Lemoine 2007	6	166	3,6	8	168	4,8	0,786	0,76 (0,27; 2,14) p=0,60	-
<b>Ból brzucha</b>									
Lemoine 2007	5	166	3,0	7	168	4,2	0,770	0,72 (0,23; 2,23) p=0,57	-
<b>Zawroty głowy</b>									
Lemoine 2007	3	166	1,8	16	168	9,5	0,003	<b>0,19 (0,06; 0,64) p=0,007</b>	<b>-0,08 (-0,13; -0,03) p=0,002</b>
<b>Wymioty</b>									
Lemoine 2007	2	166	1,2	8	168	4,8	0,104	0,25 (0,05; 1,17) p=0,08	-
<b>Grypa lub objawy grypopodobne</b>									
Lemoine 2007	4	166	2,4	0	168	0,0	0,599	9,11 (0,49; 167,84) p=0,14	-
<b>Zwiększone pocenie</b>									
Lemoine 2007	5	166	3,0	3	168	1,8	0,501	1,69 (0,41; 6,94) p=0,47	-
<b>Zaparcia</b>									
Lemoine 2007	6	166	3,6	7	168	4,2	> 0,999	0,87 (0,30; 2,53) p=0,79	-
<b>Palpitacje</b>									
Lemoine 2007	5	166	3,0	5	168	3,0	> 0,999	1,01 (0,30; 3,43) p=0,98	-
<b>Niestrawność</b>									
Lemoine 2007	4	166	2,4	4	168	2,4	> 0,999	1,01 (0,26; 3,98) p=0,99	-
<b>Dreszcze</b>									
Lemoine 2007	0	166	0	7	168	4,2	0,015	0,07 (0,00; 1,17) p=0,06	-
<b>Zespół serotoninowy</b>									



Lemoine 2007	0	166	0	5	168	3,0	0,061	0,09 (0,01; 1,65) p=0,11	-
--------------	---	-----	---	---	-----	-----	-------	--------------------------	---

### Porównanie agomelatyna vs komparator połączony

Komparatorem połączonym w niniejszej analizie są leki przeciwdepresyjne obecnie refundowane z grup refundacyjnych 184.0 i 187.0, dla których istnieją dowody bezpośrednie.

### Zdarzenia niepożądane ogółem

Metaanaliza 5 badań wykazała istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem podczas stosowania agomelatyny w porównaniu z komparatorem połączonym (fluoksetyna, sertralina, wenlafaksyna, paroksetyna) (RR=0,92; 95%CI: 0,85; 0,99; p=0,02).

**Tabela 81. Porównanie bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem.**

Badanie	Agomelatyna			Komparator połączony			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
CAGO178 A2303	120	167	71,9	135	166	81,3	0,05	0,92 (0,85; 0,99) p=0,02	-0,05 (-0,10; -0,01) p=0,02
Hale 2010	143	250	57,2	148	263	56,3	0,83		
Kaper 2010	73	152	48,0	78	159	49,1	0,86		
Lemoine 2007	85	166	51,2	96	168	57,1	0,28		
Loo 2002	70	137	51,1	97	147	66,0	0,01		

### Ciężkie zdarzenia niepożądane

Metaanaliza 2 badań nie wykazała różnicy między agomelatyną a komparatorem połączonym (fluoksetyna, paroksetyna) pod względem ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych.

**Tabela 82. Porównanie bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.**

Badanie	Agomelatyna			Komparator połączony			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
Hale 2010	10	250	4,0	14	263	5,3	0,48	0,90 (0,44; 1,87) p=0,79	-
CAGO178A2303	3	167	1,8	1	166	0,6	0,62		

### Działania niepożądane leku

Metaanaliza 2 badań (agomelatyna vs komparator połączony: fluoksetyna, wenlafaksyna) wykazała dużą heterogeniczność danych ( $I^2=83\%$ ). Przy znacznej niejednorodności badań ( $I^2>75\%$ ) zgodnie z *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions v. 5.0.1* nie należy przeprowadzać łącznej analizy danych.

**Tabela 83. Porównanie bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość występowania działań niepożądanych leku.**

Badanie	Agomelatyna			Komparator połączony			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
Hale 2010	96	250	38,4	108	263	41,1	0,54	$I^2=83\%$	-
Kennedy 2008	28	137	20,4	53	140	38,1	0,002		

### Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

Metaanaliza 9 badań wskazała na mniejsze ryzyko przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych podczas stosowania agomelatyny w porównaniu z komparatorem połączonym (fluoksetyna, paroksetyna, wenlafaksyna, sertralina) (RR=0,53; 95%CI: 0,38; 0,74; p<0,001).

**Tabela 84. Porównanie bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.**

Badanie	Agomelatyna			Komparator połączony			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
022	3	133	2,3	3	137	2,2	1,00	0,53 (0,38; 0,74) p<0,001	-0,03 (-0,05; -0,02) p<0,001
023	6	142	4,2	6	138	4,3	1,00		
CAGO178 A2303	4	169	2,4	8	168	4,8	0,26		
Hale 2010	10	252	4,0	17	263	6,5	0,20		
Kasper 2010	5	154	3,2	14	159	8,8	0,056		
Kennedy 2008	3	137	2,2	12	140	8,6	0,031		

Lemoine 2007	7	165	4,2	22	167	13,2	0,006		
Loo 2002	11	137	8,0	10	147	6,8	0,82		
Martinotti 2012	1	30	3,3	5	30	16,7	0,195		

### Przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności

Metaanaliza 7 badań nie wykazała różnicy między agomelatyną a komparatorem połączonym (fluoksetyna, paroksetyna, sertralina, wenlafaksyna) pod względem ryzyka przerwania leczenia z powodu braku skuteczności.

**Tabela 85. Porównanie bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość przerwania leczenia z powodu braku skuteczności.**

Badanie	Agomelatyna			Komparator połączony			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
022	14	133	10,5	10	137	7,3	0,40	0,85 (0,58; 1,23) p=0,39	-
023	9	142	6,3	10	138	7,2	0,82		
CAGO178 A2303	1	169	0,6	2	168	1,2	0,62		
Hale 2010	7	252	2,8	13	263	4,9	0,26		
Kasper 2010	4	154	2,6	8	159	5,0	0,38		
Lemoine 2007	3	165	1,8	3	167	1,8	1,00		
Loo 2002	9	137	6,6	11	147	7,5	0,82		

### Samobójstwa i próby samobójcze

Metaanaliza 2 badań nie wykazała różnicy między agomelatyną a komparatorem połączonym (wenlafaksyna, paroksetyna) pod względem ryzyka wystąpienia samobójstw lub prób samobójczych.

**Tabela 86. Porównanie bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość występowania samobójstw i prób samobójczych.**

Badanie	Agomelatyna			Komparator połączony			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
Lemoine 2007	1	166	0,6	1	168	0,6	> 0,999	0,79 (0,18; 3,50) p=0,76	-
Loo 2002	2	137	1,5	3	147	2,0	> 0,999		

### Ból głowy

Metaanaliza 6 badań nie wykazała różnicy między agomelatyną a komparatorem połączonym (fluoksetyna, sertralina, wenlafaksyna, paroksetyna) pod względem ryzyka wystąpienia bólu głowy.

**Tabela 87. Porównanie bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość występowania bólu głowy.**

Badanie	Agomelatyna			Komparator połączony			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
CAGO178A2303	22	167	13,2	31	166	18,7	0,18	0,98 [0,77, 1,24] p=0,86	-
Hale 2010	40	250	16,0	30	263	11,4	0,13		
Kasper 2010	13	152	8,6	16	159	10,1	0,65		
Kennedy 2008	14	137	10,2	11	140	7,9	0,535		
Lemoine 2007	16	166	9,6	20	168	11,9	0,597		
Loo 2002	9	137	6,6	12	147	8,2	0,656		

### Nudności

Metaanaliza 5 badań wskazuje na mniejsze ryzyko wystąpienia nudności podczas stosowania agomelatyny w porównaniu z stosowaniem komparatora złożonego (fluoksetyna, wenlafaksyna, paroksetyna) (RR= 0,42; 95%CI: 0,22; 0,78; p=0,006).

**Tabela 88. Porównanie bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość występowania nudności.**

Badanie	agomelatyna			Komparator połączony			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
CAGO178A2303	10	167	6,0	27	166	16,3	0,003	0,41 (0,25; 0,68) p<0,001	-0,10 (-0,15; -0,05) p<0,001
Hale 2010	20	250	8,0	30	263	11,4	0,19		
Kennedy 2008	16	137	11,7	24	140	17,3	0,233		
Lemoine 2007	10	166	6,0	38	168	22,6	< 0,001		
Loo 2002	4	137	2,9	25	147	17,0	< 0,001		

### Infekcja górnych dróg oddechowych

Metaanaliza 5 badań nie wykazała różnicy między agomelatyną a komparatorem połączonym (fluoksetyna, wenlafaksyna, paroksetyna) pod względem ryzyka wystąpienia infekcji górnych dróg oddechowych.

**Tabela 89. Porównanie bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość występowania infekcji górnych dróg oddechowych.**

Badanie	agomelatyna			Komparator połączony			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
CAGO178A2303	22	167	13,2	18	166	10,8	0,61	1,35 (0,89; 2,03) p=0,16	-
Hale 2010	10	250	4,0	2	263	0,8	0,02		
Kennedy 2008	10	137	7,3	9	140	6,5	0,816		
Lemoine 2007	6	166	3,6	6	168	3,6	> 0,999		
Loo 2002	0	137	0,0	1	147	0,7	> 0,999		

### Suchość w jamie ustnej

Metaanaliza 5 badań nie wykazała różnicy między agomelatyną a komparatorem połączonym (fluoksetyna, sertralina, wenlafaksyna, paroksetyna) pod względem ryzyka wystąpienia suchości w jamie ustnej.

**Tabela 90. Porównanie bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość występowania suchości w jamie ustnej.**

Badanie	Agomelatyna			Komparator połączony			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
CAGO178 A2303	16	167	9,6	16	166	9,8	1,00	0,86 (0,56; 1,32) p=0,48	-
Hale 2010	8	250	3,2	8	263	3,0	0,92		
Kasper 2010	8	152	5,3	8	159	5,0	0,93		
Lemoine 2007	3	166	1,8	6	168	3,6	0,502		
Loo 2002	1	137	0,7	5	147	3,4	0,216		

### Biegunka

Metaanaliza 4 badań nie wykazała różnicy między agomelatyną a komparatorem połączonym (fluoksetyna, sertralina, wenlafaksyna, paroksetyna) pod względem ryzyka wystąpienia biegunki.

**Tabela 91. Porównanie bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość występowania biegunki.**

Badanie	Agomelatyna			Komparator połączony			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
Hale 2010	7	250	2,8	7	263	2,7	0,92	1,09 (0,63; 1,87) p=0,76	-
Kasper 2010	6	152	3,9	9	159	5,7	0,48		
Lemoine 2007	8	166	4,8	3	168	1,8	0,138		
Loo 2002	5	137	3,6	6	147	4,1	> 0,999		

### Senność

Metaanaliza 4 badań nie wykazała różnicy między agomelatyną a komparatorem połączonym (fluoksetyna, wenlafaksyna, paroksetyna) pod względem częstości występowania senności.

**Tabela 92. Porównanie bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość występowania senności.**

Badanie	Agomelatyna			Komparator połączony			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
CAGO178 A2303	13	167	7,8	15	166	9,0	0,70	0,91 (0,59; 1,39) p=0,66	-
Hale 2010	15	250	6,0	9	263	3,4	0,17		
Lemoine 2007	6	166	3,6	8	168	4,8	0,786		
Loo 2002	4	137	2,9	11	147	7,5	0,112		

### Ból brzucha

Metaanaliza 3 badań nie wykazała różnicy między agomelatyną a komparatorem połączonym (fluoksetyna, wenlafaksyna, paroksetyna) pod względem ryzyka wystąpienia bólu brzucha.

**Tabela 93. Porównanie bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość występowania bólu brzucha.**

Badanie	Agomelatyna			Komparator połączony			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
Hale 2010	11	250	4,4	7	263	2,7	0,28	1,15 (0,63; 2,12) p=0,64	-

Lemoine 2007	5	166	3,0	7	168	4,2	0,770		
Loo 2002	5	137	3,6	5	147	3,4	> 0,999		

### Zawroty głowy

Metaanaliza 3 badań nie wykazała różnicy między agomelatyną a komparatorem połączonym (paroksetyna, fluoksetyna, wenlafaksyna) pod względem ryzyka wystąpienia zawrotów głowy.

Tabela 94. Porównanie bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość występowania zawrotów głowy.

Badanie	Agomelatyna			Komparator połączony			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
CAGO178 A2303	8	167	4,8	10	166	6,0	0,64	0,54 (0,23; 1,28) p=0,16	-
Hale 2010	7	250	2,8	9	263	3,4	0,69		
Lemoine 2007	3	166	1,8	16	168	9,5	0,003		

### Wymioty

Metaanaliza 2 badań nie wykazała różnicy między agomelatyną a komparatorem połączonym (fluoksetyna, wenlafaksyna) pod względem ryzyka wystąpienia wymiotów.

Tabela 95. Porównanie bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość występowania wymiotów.

Badanie	Agomelatyna			Komparator połączony			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
Hale 2010	5	250	2,0	7	263	2,7	0,77	0,48 (0,20; 1,17) p=0,11	-
Lemoine 2007	2	166	1,2	8	168	4,8	0,104		

### Grypa lub objawy grypopodobne

Metaanaliza 2 badań nie wykazała różnicy między agomelatyną a komparatorem połączonym (fluoksetyna, wenlafaksyna) pod względem ryzyka wystąpienia grypy lub objawów grypopodobnych.

Tabela 96. Porównanie bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość występowania grypy lub objawów grypopodobnych.

Badanie	Agomelatyna			Komparator połączony			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
Hale 2010	6	250	2,4	7	263	2,7	0,85	1,95 (0,21; 17,86) p=0,55	-
Lemoine 2007	4	166	2,4	0	168	0	0,599		

### Zwiększone pocenie

Metaanaliza 2 badań (agomelatyna vs komparator połączony: sertralina, wenlafaksyna) wykazała dużą heterogeniczność danych ( $I^2=80\%$ ).

Tabela 97. Porównanie bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość występowania zwiększonego pocenia.

Badanie	Agomelatyna			Komparator połączony			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
Kasper 2010	0	152	0,0	8	159	5,0	<0,01	$I^2=80\%$	-
Lemoine 2007	5	166	3,0	3	168	1,8	0,501		

### Zaparcia

Metaanaliza 2 badań nie wykazała różnicy między agomelatyną a komparatorem połączonym (fluoksetyna, wenlafaksyna) pod względem ryzyka wystąpienia zaparc.

Tabela 98. Porównanie bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość występowania zaparc.

Badanie	Agomelatyna			Komparator połączony			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
Hale 2010	8	250	3,2	3	263	1,1	0,11	1,44 (0,65; 3,20) p=0,37	-
Lemoine 2007	6	166	3,6	7	168	4,2	> 0,999		

### Zmęczenie

Metaanaliz 2 badań agomelatyny w porównaniu z komparatorem połączonym (paroksetyna, sertralina) wykazała dużą heterogeniczność danych ( $I^2=85\%$ ).

Tabela 99. Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość występowania zmęczenia. Miara wyników: ryzyko względne.

Badanie	Agomelatyna			Komparator połączony			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
CAGO178 A2303	9	167	5,4	17	166	10,2	0,11	I <sup>2</sup> =85%	-
Kasper 2010	9	152	5,9	2	159	1,3	0,03		

### Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych

Metaanaliza 2 badań nie wykazała różnicy między agomelatyną a komparatorem połączonym (fluoksetyna, wenlafaksyna) pod względem ryzyka wystąpienia zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych (powyżej 3-krotnej wartości górnej granicy prawidłowego zakresu).

Tabela 100. Metaanaliza bezpieczeństwa agomelatyny i komparatora połączonego: częstość występowania zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych. Miara wyników: ryzyko względne.

Badanie	Agomelatyna			Komparator połączony			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
CAGO178A2303	3	158	1,9	1	160	0,6	0,37	3,62 (0,76; 17,29) p=0,11	-
Hale 2010	4	250	1,6	1	263	0,4	0,21		

### 3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA).

Na stronie internetowej URPL odnaleziono dwa dokumenty, skierowane do lekarzy, przygotowane przez firmę Servier Polska Sp. z o.o.:

- dokument z dnia 21 września 2012 r. zawiera informację o doniesieniach dotyczących ciężkiej hepatotoksyczności podczas stosowania agomelatyny (Valdoxan/Thymanax) oraz konieczności monitorowania czynności wątroby podczas leczenia. Ponadto podkreślono, że komitet CHMP (Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi, działający w ramach Europejskiej Agencji Leków, EMA) przeanalizował wszystkie dostępne dane dotyczące zwiększenia aktywności aminotransferaz po zastosowaniu agomelatyny z badań klinicznych oraz dane uzyskane po wprowadzeniu leku do obrotu. Przegląd ten wykazał, że w badaniach klinicznych obserwowano u pacjentów leczonych agomelatyną zwiększenie aktywności aminotransferaz (>3-krotnej wartości górnej granicy prawidłowego zakresu) zwłaszcza po dawce 50 mg (2,5% w porównaniu z 1,4% po dawce 25 mg). U niektórych pacjentów, leczonych w codziennej praktyce, wystąpiły reakcje ze strony wątroby po zwiększeniu dawki. Komitet CHMP uznał, że informacja o produkcie zawierającym agomelatynę powinna być uzupełniona o nowe ostrzeżenia, zalecenie dodatkowych badań czynności wątroby podczas zwiększania dawki oraz o przypomnienie istniejących ostrzeżeń dotyczących czynności wątroby.
- dokument z dnia 26 września 2013 r. - firma Servier Polska Sp. z o.o. przedstawiła nowe przeciwwskazania do stosowania oraz przypomina o znaczeniu monitorowania czynności wątroby. Podkreślono również, że EMA zobligowała producenta do uzupełnienia informacji o produkcie o przeciwwskazanie do stosowania u pacjentów, u których aktywność aminotransferaz w surowicy 3-krotnie przekracza górny zakres normy. Ponadto przypomniano, że agomelatyna jest przeciwwskazana u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, tj. z marskością lub czynną chorobą wątroby. Dodatkowo, uznawszy brak znaczącej korzyści u pacjentów w bardzo podeszłym wieku (≥75 lat) oraz wrażliwość osób z tej grupy wiekowej, agomelatyna nie powinna być stosowana u pacjentów w wieku 75 lat lub starszych.

Na stronie EMA odnaleziono dokument informujący, że w dniu 19 sierpnia 2013 CHMP wydał pozytywną opinię rekomendując zmianę w warunkach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Valdoxan. CHMP wydał nowe przeciwwskazanie do stosowania leku Valdoxan: „Zaburzenia czynności wątroby (tj. z marskością lub czynną chorobą wątroby) lub aktywność aminotransferaz w surowicy 3-krotnie przekracza górny zakres normy”. Powyższa informacja zostanie opisana w zaktualizowanej charakterystyce produktu leczniczego (ChPL), który zostanie opublikowany w zmienionej wersji Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR).

Na stronie FDA nie odnaleziono żadnych dokumentów.

W wyniku wyszukiwania kontrolnego, analityk nie odnalazł dodatkowych materiałów na ww stronach internetowych.



### 3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 11 randomizowanych badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania agomelatyny u dorosłych z dużym epizodem depresyjnym (depresją typu MDD). Wśród odnalezionych badań w czterech komparatorach była paroksetyna, w trzech - wenlafaksyna, w trzech fluoksetyna, a w jednym sertralina.

Wszystkie badania były kontrolowanymi próbami klinicznymi z randomizacją. W większości badań zastosowano metodę podwójnego zaślepienia. Jedynie badanie Martinotti 2012 przeprowadzono metodą otwartą. Badania uzyskały od 3 do 5 punktów w skali Jadad.

W przypadku porównania **agomelatyny i fluoksetyny**, do przeglądu włączono 4 badania (Hale 2010, 022, 024 i Shu 2013). Dla dwóch badań (022, 024), w dokumentacji rejestracyjnej EMA, z której zaczerpnięto informację o badaniach, nie podano wyników terapii dla ramienia z fluoksetyną. W badaniach 022 i 024 fluoksetyna pełniła jedynie funkcję walidatora czułości próby, a celem badań było porównanie agomelatyny z placebo.

W badaniu Hale 2010 wykazano mniejsze nasilenie ciężkiej depresji oraz lepszą jakość snu wg skali HAM-D po zakończeniu terapii w grupie stosującej agomelatynę w porównaniu z grupą stosującą fluoksetynę (odpowiednio: MD=-1,60; 95%CI: 2,98, 0,22; MD=-0,40; 95%CI: -0,71; -0,09). Analiza kowariancji zastosowana przez autorów publikacji Hale 2010 wykazała istotną statystycznie przewagę agomelatyny nad fluoksetyną w poprawie nasilenia ciężkiej depresji wg skali HAM-D (różnica między grupami wyniosła 1,49 punktu, p=0,024).

Wg skali CGI-I w grupie stosującej agomelatynę uzyskano istotnie większą poprawę stanu klinicznego (MD=-0,20; 95%CI: 0,39; 0,01) oraz wyższy odsetek odpowiedzi na leczenie (RR=1,14; 95%CI: 1,02; 1,26).

Brak różnic istotnych statystycznie obejmował następujące punkty końcowe: zmiana nasilenia depresji w skali HAM-D (metaanaliza badań Hale 2010 i Shu 2013), odpowiedź na leczenie wg skali HAM-D (metaanaliza badań Hale 2010 i Shu 2013), remisja wg skali HAM-D (badanie Hale 2010), zmiana stanu klinicznego pacjenta wg skali CGI-I w badaniu Shu 2013, odpowiedź na leczenie wg skali CGI-I w metaanalizie badań Hale 2010 i Shu 2013, remisja wg skali CGI-I w badaniu Hale 2010, nasilenie depresji wg skali CGI-S w metaanalizie badań Hale 2010 i Shu 2013, nasilenie lęku wg skali HAM-A w metaanalizie badań Hale 2010 i Shu 2013, ocena jakości snu wg kwestionariusza LSEQ w badaniu Shu 2013.

Pod względem bezpieczeństwa wykazano większe ryzyko wystąpienia infekcji górnych dróg oddechowych podczas terapii agomelatyną w porównaniu z terapią fluoksetyną (RR=5,26; 95%CI: 1,16; 23,77).

W przypadku porównania **agomelatyny i paroksetyny**, do przeglądu włączono 4 badania (Loo 2002, Montgomery 2004, 023, CAGO178A2303). W badaniach Loo 2002, Montgomery 2004, 023 paroksetyna stanowiła pozytywną kontrolę służącą do walidacji czułości badania. Dla badania 023 opisanego jedynie w dokumentacji rejestracyjnej EMA, nie podano wyników terapii dla ramienia z paroksetyną.

W badaniu CAGO178A2303 wykazano mniejsze nasilenie depresji wg skali HAM-D oraz wyższy odsetek pacjentów z remisją w grupie przyjmujących paroksetynę w porównaniu z grupą przyjmujących agomelatynę (odpowiednio: MD=2,90; 95%CI: 1,31; 4,49; RR=0,24; 95%CI: 0,12; 0,49). Natomiast w drugim badaniu (Loo 2002), w którym raportowano powyższe punkty końcowe nie odnotowano różnic między grupami. W badaniu CAGO178A2303 wykazano również większą szansę na uzyskanie odpowiedzi na leczenie wg skali CGI-I podczas terapii paroksetyną w porównaniu z terapią agomelatyną (RR=0,77; 95%CI: 0,62; 0,97).

W badaniu Montgomery 2004 nagłe przerwanie leczenia agomelatyną prowokowało wystąpienie mniejszej liczby objawów odstawiennych w przeciwieństwie do przerywania leczenia paroksetyną (MD=-4,30; 95%CI: -6,95; -1,65). Jednocześnie odstawienie leczenia agomelatyną wiązało się z istotnie mniejszym nasileniem lęku wg skali HAM-A oraz depresji wg skali MADRS w porównaniu z odstawieniem leczenia paroksetyną po 2 tygodniach przerywania leczenia (odpowiednio: MD=-3,30; 95%CI: -5,44, -1,16; MD=-2,60; 95%CI: -4,72; -0,48). Również po 1 tygodniu odstawienie leczenia agomelatyną wiązało się z istotnie mniejszym nasileniem lęku wg skali HAM-A w porównaniu z odstawieniem leczenia paroksetyną (MD=-2,90 95%CI: -5,10; -0,70).

Brak różnic istotnych statystycznie obejmował następujące punkty końcowe w badaniu Loo 2002: nasilenie depresji wg skali HAM-D, odpowiedź na leczenie wg skali HAM-D, remisja wg skali HAM-D, nasilenie depresji wg skali MADRS, nasilenie depresji wg skali CGI-S, nasilenie lęku wg skali HAM-A; w badaniu CAGO178A2303 ocena funkcji seksualnych wg skali ASEX; w badaniu Montgomery 2004: liczba objawów odstawiennych pomiędzy pacjentami, którzy kontynuowali leczenie agomelatyną a pacjentami, u których leczenie przerywano (po 1. i 2. tyg. odstawienia terapii), nasilenie depresji wg skali MADRS i CGI-S oraz nasileniu lęku w skali HAM-A.

Pod względem bezpieczeństwa wykazano mniejsze ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem (RR=0,84; 95%CI: 0,75; 0,93; metaanaliza 2 badań) oraz nudności (RR=0,28; 95%CI: 0,16; 0,49; metaanaliza 2 badań) podczas przyjmowania agomelatyny w porównaniu z przyjmowaniem paroksetyny.



Porównanie skuteczności **agomelatyny i sertraliny** przeprowadzono na podstawie jednego badania - Kasper 2010. W badaniu Kasper 2010 wykazano mniejsze nasilenie depresji wg skali HAM-D po zakończeniu terapii agomelatyną w porównaniu z sertralina (MD=-1,80; 95%CI: -3,52; -0,08), jednak dla zmian nasilenia depresji względem wartości początkowej różnica między grupami nie uzyskała istotności statystycznej. Agomelatyna okazała się skuteczniejsza od sertraliny pod względem poprawy stanu klinicznego pacjentów wg skali CGI-I (MD=-0,30; 95%CI: -0,55; -0,05) oraz zmniejszenia nasilenia objawów depresji wg skali CGI-S (MD=-0,30; 95%CI: -0,57; -0,03).

W badaniu Kasper 2010 wykazano znamienne przewagę agomelatyny nad sertralina pod względem poprawy nasilenia lęku wg skali HAM-A przy użyciu analizy kowariancji z jedną zmienną towarzyszącą (różnica między grupami wyniosła 2,34 punktu; p=0,017). Analiza średnich zmian nasilenia lęku wg skali HAM-A w badanych grupach wykonana przez wnioskodawcę z zastosowaniem metody Inverse Variance nie wykazała znamiennej różnicy między grupami.

Agomelatyna wykazała przewagę nad sertralina pod względem poprawy obiektywnej oceny snu. Na podstawie zapisów aktygraficznych wykazano większą efektywność snu o 2,77% (95%CI: 1,17; 4,37) oraz mniejszą latencję snu o 8,87 min. (95%CI: -13,90; -3,84) po zakończeniu terapii w grupie leczonych agomelatyną w porównaniu z grupą leczonych sertralina.

Brak różnic istotnych statystycznie obejmował następujące punkty końcowe w badaniu Kasper 2010:

zmiana nasilenia depresji wg skali HAM-D, odpowiedź na leczenie wg skali HAM-D, remisja wg skali HAM-D, odpowiedź na leczenie wg skali CGI-I, remisja wg skali CGI-I, nasilenie lęku wg skali HAM-A (analiza wnioskodawcy), ocena jakości snu na podstawie zapisów aktygraficznych oraz kwestionariusza LSEQ.

Pod względem bezpieczeństwa w grupie agomelatyny istotnie rzadziej przerywano leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych (RR=0,37; 95%CI: 0,14; 1,00), lecz istotnie częściej występowało zmęczenie (RR=4,71; 95%CI: 1,03; 21,44) w porównaniu z grupą sertraliny.

Porównanie skuteczności **agomelatyny i wenlafaksyny** przeprowadzono na podstawie 3 badań: Kennedy 2008, Lemoine 2007 i Martinotti 2012. Analiza danych nie wykazała istotnych różnic między lekami w punktach końcowych dotyczących nasilenia depresji i lęku, natomiast wskazała na znamienne różnicę pod względem jakości snu wg podskali HAM-D (MD=-0,40; 95%CI: -0,76; -0,04; jedno badanie) oraz kwestionariusza LSEQ (jedno badanie): podskala Zасыпianie (MD=6,4 mm; p<0,001), podskala Jakość Snu (MD=5,63 mm; p=0,02), podskala Samopoczucie po Przebudzeniu (MD=4,86 mm; p=0,04), podskala Integralność Zachowania (MD=5,16 mm; p=0,02) na korzyść agomelatyny.

W badaniu Lemoine 2007 analiza statystyczna surowych danych przeprowadzona przez autorów publikacji wskazała na znamienne przewagę agomelatyny nad wenlafaksyną w poprawie stanu klinicznego pacjenta wg skali CGI-I po 6 tygodniach leczenia (różnica między grupami wyniosła 0,32; p=0,016). Analiza średnich wyników w grupach z zastosowaniem metody Inverse Variance wykonana przez wnioskodawcę nie wykazała znamiennej różnicy między agomelatyną i wenlafaksyną pod względem poprawy stanu klinicznego pacjenta wg skali CGI-I po 6 tyg. terapii.

Ponadto terapia agomelatyną w porównaniu z terapią wenlafaksyną powodowała poprawę zdolności odczuwania przyjemności wg skali SHAPS od 1. do 8. tygodnia leczenia (MD=-1,8; p<0,01; Martinotti 2012) oraz lepsze zachowanie funkcji seksualnych w grupie aktywnych seksualnie pacjentów ocenionych podskalami kwestionariusza Sex FX: Popęd/Pożądanie (RR=0,35; 95%CI: 0,14; 0,8; p=0,02; jedno badanie), Orgazm (RR=0,46; 95%CI: 0,22; 0,99; jedno badanie), Całkowita Satysfakcja (RR=0,36; 95%CI: 0,13; 0,99; jedno badanie) oraz w grupie aktywnych seksualnie pacjentów z remisją depresji ocenionych podskala: Popęd/Pożądanie (RR=0,17; 95%CI: 0,04; 0,74) oraz Orgazm (RR=0,23; 95%CI: 0,07; 0,79) w grupie pacjentów przyjmujących agomelatynę w porównaniu z grupą leczonych wenlafaksyną.

Wykazano również istotnie większą poprawę wyniku w podskali Orgazm w grupie kobiet leczonych agomelatyną w porównaniu z grupą kobiet leczonych wenlafaksyną (MD=1,90; 95%CI: 0,53; 3,27; p=0,009).

Brak różnic istotnych statystycznie obejmował następujące punkty końcowe: nasilenie depresji wg skali HAM-D w badaniach Martinotti 2012 i Lemoine 2007, odpowiedź na leczenie wg skali HAM-D.

W badaniu Lemoine 2007, nasilenie depresji wg skali MADRS w badaniu Kennedy 2008, odpowiedź na leczenie wg skali MADRS w badaniu Kennedy 2008, nasilenie lęku wg skali HAM-A w badaniu Martinotti 2012, osobna analiza podpunktów podskali Zасыпianie w ocenie jakości snu wg kwestionariusza LSEQ w badaniu Lemoine 2007, sumaryczny wynik w ocenie funkcji seksualnych wg Sex FX Scale w badaniu Kennedy 2008 w subpopulacji aktywnych seksualnie pacjentów, podskale Całkowita Satysfakcja oraz sumaryczny wynik w skali Sex FX w subpopulacji pacjentów aktywnych seksualnie pacjentów z remisją depresji, wyniki sumaryczne i wyniki w poszczególnych podskalach Sex FX Scale (z wyjątkiem podskali Orgazm) między grupami kobiet i w badaniu Kennedy 2008.

Podczas stosowania agomelatyny w porównaniu ze stosowaniem wenlafaksyny wykazano mniejsze ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (RR=0,54; 95%CI: 0,36; 0,80; jedno badanie), przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (RR=0,29; 95%CI: 0,15; 0,55; metaanaliza 3 badań) oraz wystąpienia zawrotów głowy (RR=0,19; 95%CI: 0,06; 0,64; jedno badanie).

**Komparatorem połączonym** w niniejszej analizie były leki przeciwdepresyjne obecnie refundowane z grup refundacyjnych 184.0 i 187.0, dla których istnieją dowody bezpośrednie: fluoksetyna, paroksetyna, sertralina i wenlafaksyna. Liczba leków składających się na komparator połączony w analizowanych punktach końcowych skuteczności i bezpieczeństwa zależała od dostępności danych z badań klinicznych.

Analiza danych wykazała większą skuteczność agomelatyny w porównaniu z komparatorem połączonym pod względem zmniejszenia nasilenia depresji wg skali HAM-D (MD=-1,09; 95%CI: -1,90; -0,29; metaanaliza 4 badań; wariant z wykluczeniem badania CAGO178A2303 powodującego dużą niejednorodność  $I^2=80%$ ) oraz odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie wg skali HAM-D (RR=1,11; 95%CI: 1,03; 1,19; metaanaliza 4 badań).

Terapia agomelatyną w porównaniu z komparatorem połączonym wpływała na większą poprawę oceny snu wg podskali HAM-D (MD=-0,40; 95%CI: -0,64, -0,16; metaanaliza 2 badań) oraz wyniku podskali Jakość Snu kwestionariusza LSEQ (MD=4,25; 95%CI: 0,96; 7,53; metaanaliza 2 badań) po zakończeniu terapii.

Analiza danych wykazała większą szansę uzyskania odpowiedzi na leczenie wg skali CGI-I (RR=1,11; 95%CI: 1,03; 1,20; metaanaliza 2 badań; wariant z wykluczeniem badania CAGO178A2303 powodującego dużą niejednorodność  $I^2=84%$ ) oraz mniejsze nasilenie depresji wg skali CGI-S (MD=-0,19; 95%CI: -0,35; -0,03; metaanaliza 3 badań) podczas stosowania agomelatyny w porównaniu z komparatorem połączonym.

Brak różnic istotnych statystycznie obejmował następujące punkty końcowe: remisja wg skali HAM-D (metaanaliza 3 badań po wykluczeniu badania CAGO178A2303), nasilenie depresji wg skali MADRS (metaanaliza 2), zmiana stanu pacjenta wg skali CGI-I (metaanaliza 2 badań), remisja wg skali CGI-I (metaanaliza 2 badań), nasilenie lęku wg skali HAM-A (metaanaliza 3 badań), ocena snu wg kwestionariusza LSEQ (podskala Jakość Snu, metaanaliza 2 badań).

Pod względem bezpieczeństwa wykazano mniejsze ryzyko wystąpienia: zdarzeń niepożądanych ogółem (RR=0,92; 95%CI: 0,85; 0,99; metaanaliza 5 badań), nudności (RR= 0,42; 95%CI: 0,22; 0,78; p=0,006; metaanaliza 5 badań) oraz mniejsze ryzyko przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (RR=0,53; 95%CI: 0,38; 0,74; metaanaliza 9 badań) podczas stosowania agomelatyny w porównaniu z komparatorem połączonym.

## 4. Ocena analizy ekonomicznej

### 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Tabela 101. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
Maniadakis 2013  <u>Źródła finansowania:</u> Servier-Hellas	Grecja	Agomelatyna vs: fluoksetyna, sertralina, wenlafaksyna i ich generyczne odpowiedniki	Technika analityczna: Analiza użyteczności kosztów Model: Model Markowa z 6 stanami zdrowia i miesięcznym cyklem Perspektywa: społeczna Stopa dyskontowa: 3,5% dla efektów i kosztów Horyzont czasowy: 2 lata	Agomelatyna dominująca w stosunku do fluoksetyny, sertraliny oraz efektywna kosztowo względem wenlafaksyny, tj. ICUR=547 euro za QALY Agomelatyna pozostała dominująca względem generycznej fluoksetyny i sertraliny oraz efektywna kosztowo względem generycznej wenlafaksyny, tj. ICUR=1 446 euro za QALY. Analiza probabilistyczna wykazała dominację agomelatyny względem wenlafaksyny, fluoksetyny, sertraliny odpowiednio w 44,5%, 70,6%, 84,6% symulacji. Agomelatyna była efektywna kosztowo względem wszystkich komparatorów po wykluczeniu kosztów pośrednich.
Asultan 2012 (abstrakt konferencyjny)  <u>Źródła finansowania:</u> Współautorem analizy jest pracownik Servier	Arabia Saudyjska	Agomelatyna vs. wenlafaksyna	Technika analityczna: Analiza użyteczności kosztów Model: b.d. Perspektywa: prywatnych szpitali. Stopa dyskontowa: 5% dla efektów i kosztów Horyzont czasowy: b.d.	Agomelatyna dominująca w stosunku do wenlafaksyny.
Kourlaba 2012 (abstrakt konferencyjny)  <u>Źródła finansowania:</u> Autorzy tej publikacji	Grecja	Agomelatyna vs: fluoksetyna, sertralina, wenlafaksyna	Technika analityczna: Analiza użyteczności kosztów Model: Model Markowa z 6 stanami zdrowia i miesięcznym cyklem Perspektywa: społeczna	Agomelatyna dominująca w stosunku do wenlafaksyny, sertraliny, fluoksetyny. Analiza probabilistyczna wykazała efektywność kosztową względem komparatorów w granicach 48,9%-97% dla prognozy wynoszącego 50 000 euro za

są również autorami publikacji Maniadakis 2013			Stopa dyskontowa: 3,5% dla efektów i kosztów Horyzont czasowy: 2 lata	QALY.
Tatar 2012 (abstrakt konferencyjny)  <u>Źródła finansowania:</u> Współautorem analizy jest pracownik Servier	Turcja	Agomelatyna vs. wenlafaksyna	Technika analityczna: Analiza użyteczności kosztów Model: Symulacja zdarzeń dyskretnych Perspektywa: płatnika Stopa dyskontowa: 3% dla efektów i kosztów Horyzont czasowy: 3-6 miesięcy	Agomelatyna była dominująca w stosunku do wenlafaksyny.
O'Leary 2011 (abstrakt konferencyjny)  <u>Źródła finansowania:</u> Współautorem analizy jest pracownik Servier	Australia	Agomelatyna vs. wenlafaksyna	Technika analityczna: Analiza użyteczności kosztów Model: Model Markowa z 4 stanami zdrowia Perspektywa: australijskiej służby zdrowia Stopa dyskontowa: 5% dla efektów i kosztów Horyzont czasowy: 3 lata	Agomelatyna była efektywna kosztowo względem wenlafaksyny. ICUR wyniósł 18 098 dolarów australijskich za QALY. Stosowanie agomelatyny wiązało się z dodatkowym 0,011 QALY.
Alegre 2010a (abstrakt konferencyjny)  <u>Źródła finansowania:</u> Współautorami analizy są pracownicy Servier	Irlandia	Agomelatyna vs. generyczna sertralina oraz generyczna fluoksetyna.	Technika analityczna: Analiza użyteczności kosztów Model: Model Markowa z 4 stanami zdrowia Perspektywa: płatnika oraz społeczna Stopa dyskontowa: 4% dla kosztów i efektów Horyzont czasowy: 2 lata	Z perspektywy społecznej agomelatyna była dominująca względem generycznej sertraliny i fluoksetyny. Z perspektywy płatnika agomelatyna była efektywna kosztowo względem generycznej sertraliny i fluoksetyny. Analiza probabilistyczna dla prognozy 45 000 euro/QALY wykazała efektywność kosztową agomelatyny względem obu komparatorów w 93% symulacji.
Golicki 2010 (abstrakt konferencyjny)  <u>Źródła finansowania:</u> Analiza złożona do AOTM w ramach wniosku o refundację	Polska	Agomelatyna vs. sertralina, wenlafaksyna	Technika analityczna: Analiza użyteczności kosztów Model: Model Markowa z 4 stanami zdrowia Perspektywa: płatnika Stopa dyskontowa: 3,5% dla efektów i 5% dla kosztów Horyzont czasowy: 2 lata	Agomelatyna była efektywna kosztowo względem sertraliny i wenlafaksyny odpowiednio 92 000 PLN/QALY i 28 000 PLN/QALY. Analiza probabilistyczna wykazała efektywność kosztową w 79,7% i 88,4% symulacji odpowiednio dla sertraliny i wenlafaksyny.
Clapham 2009 (abstrakt konferencyjny)  <u>Źródła finansowania:</u> Analiza wykonana przez twórców modelu międzynarodowego przygotowanego na podmiotu odpowiedzialnego	Szwecja	Agomelatyna vs. wenlafaksyna	Technika analityczna: Analiza użyteczności kosztów Model: Model Markowa z 4 stanami zdrowia Perspektywa: b.d. Stopa dyskontowa: 3% dla efektów i kosztów Horyzont czasowy: 2 lata	Agomelatyna była dominująca względem wenlafaksyny. Analiza probabilistyczna wskazała na efektywność kosztową agomelatyny względem wenlafaksyny w 96% symulacji dla prognozy 50 000 euro za QALY.
Felix 2009 (abstrakt konferencyjny)  <u>Źródła finansowania:</u> b.d.	Portugalia	Agomelatyna vs. komparator połączony (wenlafaksyna, paroksetyna, sertralina, fluoksetyna, escitalopram)	Technika analityczna: Analiza użyteczności kosztów Model: Symulacja zdarzeń dyskretnych Perspektywa: społeczna Stopa dyskontowa: 5% dla efektów i kosztów Horyzont czasowy: 6-37 miesięcy	Agomelatyna była efektywna kosztowo względem komparatora (wenlafaksyna, paroksetyna, sertralina, fluoksetyna, escitalopram). Wartość ICUR wyniosła 3 460 euro za QALY.
Soini 2009 (abstrakt konferencyjny)  <u>Źródła finansowania:</u> Analiza wykonana przez twórców modelu międzynarodowego przygotowanego na podmiotu odpowiedzialnego.	Finlandia	Agomelatyna vs. generyczna wenlafaksyna.	Technika analityczna: Analiza użyteczności kosztów Model: Model Markowa Perspektywa: społeczna Stopa dyskontowa: 3% dla efektów i kosztów Horyzont czasowy: 2 lata	Agomelatyna jest efektywna kosztowo względem generycznej wenlafaksyny. ICUR wyniósł 18 000 euro/QALY. Po pominięciu kosztów utraty produktywności ICUR wyniósł 29 000 euro/QALY. Agomelatyna była efektywna kosztowo w 57% i 90% symulacji odpowiednio dla prognozy 30 000 euro i 50 000 euro za QALY.

Autorzy analizy ekonomicznej wnioskodawcy przeszukali następujące bazy danych pod kątem analiz ekonomicznych dotyczących agomelatyny w populacji dorosłych pacjentów z dużym epizodem depresyjnym:

- MEDLINE (Ovid): do 27.09.2013,
- EMBASE (embase.com): do 27.09.2013,
- Cochrane Library: do 27.09.2013.

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień.

W toku przeglądu systematycznego odnaleziono 1 analizę ekonomiczną dotyczącą agomelatyny w leczeniu depresji opublikowaną w formie pełnotekstowej. Odnaleziono również 9 analiz opublikowanych w formie abstraktu konferencyjnego.

Spośród 10 analiz w 4 porównano agomelatynę z sertralina, w 3 z fluoksetyną a w 1 z komparatorem połączonym (sertralina, paroksetyna, wenlafaksyna, fluoksetyna, escitalopram). Nie stwierdzono braku efektywności kosztowej agomelatyny w żadnej z odnalezionych analiz.

## 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

### Cel analizy według wnioskodawcy

„Celem analizy jest ocena kosztów-użyteczności stosowania agomelatyny (Valdoxan®) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych w porównaniu z fluoksetyną, paroksetyną, sertralina, wenlafaksyną oraz komparatorem połączonym (uwzględniającym wymienione wyżej leki)”.

### Technika analityczna

Autorzy analizy ekonomicznej wnioskodawcy wykonali analizą użyteczności-kosztów (ang. cost-utility analysis). Wyrażenie wyników zdrowotnych przy pomocy lat życia skorygowanych o jakość (ang. quality adjusted life years) pozwoliło na uwzględnienie w modelu zmian jakości życia związanych ze znajdowaniem się w różnych stanach zdrowia (epizod depresji, remisja, brak depresji, zgon) oraz zmian jakości życia związanych z wystąpieniem takich zdarzeń, jak: działania niepożądane leków antydepresyjnych, zespół odstawienny po lekach antydepresyjnych czy zaburzenia snu.

### Porównywane interwencje

Interwencję (agomelatynę) porównywano z następującymi komparatorami: fluoksetyna, paroksetyna, sertralina, wenlafaksyna, komparator połączony (zawierający wszystkie powyższe).

Dokładne informacje na temat porównywanych interwencji znajdują się w tabeli zawierającej kluczowe parametry modelu.

### Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej tj. płatnika publicznego (NFZ) oraz pacjenta.

### Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w dwuletnim horyzoncie czasowym. Wnioskodawca argumentował to w następujący sposób: „Zgodnie z praktyką kliniczną taki horyzont czasowy jest wystarczający do zaobserwowania epizodu depresji, ewentualnych zaostrzeń i nawrotów. Horyzont czasowy był taki sam dla wyników zdrowotnych, jak i kosztów. Dodatkowo, zgodnie z aktualnymi regulacjami prawnymi horyzont dwuletni jest również zgodny z okresem obowiązywania decyzji administracyjnej o objęciu refundacją.”

### Dyskontowanie

Zgodnie z wytycznymi AOTM w scenariuszu podstawowym koszty dyskontowano przy stopie dyskontowej 5%, a efekty zdrowotne przy stopie dyskontowej 3,5%.

### Koszty

W obrębie bezpośrednich kosztów medycznych uwzględniono:

- koszty bezpośrednie leczenia epizodu depresji (bez uwzględnienia kosztów leków),
- koszty bezpośrednie leczenia depresji w okresie remisji (bez kosztów leków),
- koszty leków (agomelatyny, sertraliny, wenlafaksyny, fluoksetyny, paroksetyny),
- koszty leczenia objawów odstawiennych po lekach antydepresyjnych (koszt wizyty lekarskiej, koszt dodatkowej farmakoterapii),
- koszty leczenia zaburzeń snu w trakcie epizodu depresji (koszt wizyty lekarskiej, koszt dodatkowej farmakoterapii),



- koszty leczenia działań niepożądanych po lekach antydepresyjnych (koszt wizyty lekarskiej, koszt dodatkowej farmakoterapii).

Dokładne informacje na temat włączonych kosztów znajdują się w tabeli zawierającej kluczowe parametry modelu.

### Model

Model przygotowany przez firmę [ ] na zlecenie producenta leku agomelatyna i stosowany wcześniej w innych państwach, został zaadaptowany do warunków polskich.

W opartym na łańcuchach Markowa modelu wyróżniono sześć stanów zdrowia: „epizod depresji (pacjent bez leczenia)”, „epizod depresji (pacjent w trakcie leczenia)”, „remisja (pacjent w trakcie leczenia)”, „remisja (pacjent bez leczenia)”, „bez depresji” oraz „zgon”. Pacjent przyjmujący leki antydepresyjne, czy to w trakcie epizodu depresji, czy w trakcie remisji objawów, może zaprzestać leczenia. Ryzyko zaprzestania przyjmowania leku antydepresyjnego jest specyficzne dla każdej substancji. W przypadku przerwania leczenia, istnieje określone ryzyko wystąpienia u chorego objawów odstawiennych. Objawy odstawienia mogą wystąpić również u pacjenta kończącego terapię przy przejściu ze stanu „remisja (pacjent w trakcie leczenia)” do stanu „bez depresji”. Stanem wejściowym do modelu jest stan „depresji w trakcie leczenia”. Ze stanu depresji pacjent może przemieścić się do stanu remisja. Chory w remisji może mieć zaostrzenie choroby i doświadczyć nowego epizodu depresji lub może wyzdrowieć i przemieścić się do stanu „bez depresji” (po spędzeniu sześciu miesięcy w stanie „remisja”). W przypadku nawrotu pacjent zawsze rozpoczyna leczenie lekiem stosowanym uprzednio. Pacjenci w stanie „bez depresji” mogą doświadczyć nawrotu choroby i przejść do stanu „epizod depresji, pacjent w trakcie leczenia”. W każdym ze stanów modelu istnieje określone ryzyko zgonu. Ryzyko to jest identyczne i równe populacyjnemu dla wszystkich stanów z wyjątkiem stanu „epizod depresji”, gdzie ryzyko populacyjne jest skorygowane o czynnik uwzględniający zwiększone ryzyko samobójstwa. Prawdopodobieństwo zgonu, zaostrzenia depresji oraz remisji jest niezależne od czasu spędzonego w danym stanie. Prawdopodobieństwo zaostrzenia depresji oraz prawdopodobieństwo zaprzestania leczenia zostały zaimplementowane przy zastosowaniu funkcji Weibulla. W trakcie „depresji (zarówno leczonej, jak i nieleczonej)” pacjent może doświadczyć zaburzeń snu. Chorzy przyjmujący leki antydepresyjne (zarówno w trakcie epizodu depresji, jak i w trakcie remisji) mogą doświadczyć działań niepożądanych. Epizody działań niepożądanych są związane z utratą użyteczności stanu zdrowia oraz kosztami leczenia działań niepożądanych. Leczenie antydepresyjne jest prowadzone zarówno w trakcie epizodu depresji, jak i w czasie remisji. Począwszy od drugiego epizodu depresji, przez drugi i kolejne okresy remisji, koszty podawanych leków są zwiększone, aby odpowiadać zwiększonej dawce leku.

Schemat modelu depresji wykorzystanego w analizie. Do stanu pochłaniającego „zgon” można przejść z każdego stanu wyróżnionego w modelu.

Skróty: zab. snu. – zaburzenia snu, dz. niep. – działania niepożądane

Tabela 102. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

Wyniki zdrowotne			
Prawdopodobieństwo remisji			
Porównanie	Wartość		Źródło
Agomelatyna vs sertralina	RR (95%CI) = 1,13 (0,81; 1,59) p=0,47		Kasper 2010
Agomelatyna vs wenlafaksyna	RR (95%CI) = 1,03 (0,71; 1,49) p=0,86		Lemoine 2007
Agomelatyna vs fluoksetyna	RR (95%CI) = 1,13 (0,86; 1,47), p=0,38		Hale 2010
Agomelatyna vs paroksetyna	RR (95%CI) = 1,18 (0,81; 1,72) p=0,39 (Test Fishera)		Loo 2002
	RR (95%CI) = 0,24 (0,12; 0,49) p<0,001 (Test Fishera)		CAGO178A2303
Agomelatyna vs komparator połączony	RR (95%CI) = 1,14 (0,95; 1,37) p=0,16		Kasper 2010 (sertralina), Hale 2010 (fluoksetyna), Loo 2002 (paroksetyna)
Prawdopodobieństwo zaostrzenia			
Interwencja	$\alpha$	$\beta$	Źródło/uwagi
Agomelatyna w dawce 25 - 50 mg (w modelu, identyczne parametry przyjęto dla komparatorów)	0,789 ±0,128	-5,434 ±0,665	Oszacowanie parametrów rozkładu krzywej Weibulla na podst. Goodwin 2009
Prawdopodobieństwo zaprzestania leczenia			
Interwencja	$\alpha$	$\beta$	Źródło/uwagi
Agomelatyna	0,7658022	-6,050349	Oszacowanie parametrów rozkładu krzywej Weibulla na podst. Lemoine 2007
Wenlafaksyna	0,5437482	-4,200598	
Sertralina	0,7658022	-5,159079925	Oszacowanie parametrów rozkładu krzywej Weibulla na podst. RR z dostępnych badań.
Fluoksetyna	0,7658022	-5,912542583	
Paroksetyna	0,7658022	-5,912542583	
Komparator połączony	0,7658022	-5,688842872	
Działania niepożądane			
Działanie niepożądane	Częstość występowania (%) podczas terapii		Źródło/uwagi
	Agomelatyna	komparator	
Agomelatyna vs sertralina			



Zaparcia	1,3	0,6	Kasper 2010/raport z badania klinicznego CL3-20098-046	
Biegunka	3,9	5,7		
Objawy dyspeptyczne	b.d.	b.d.		
Nudności	4,6	4,4		
Senność	2,6	1,3		
Ból głowy	8,6	10,1		
Zaburzenia seksualne	0,7	1,9		
<i>Agomelatyna vs wenlafaksyna</i>				
Zaparcia	3,6	4,2	Lemoine 2007, Kennedy 2008	
Biegunka	4,8	1,8		
Objawy dyspeptyczne	2,4	2,4	dane zleceniodawcy	
Nudności [RR=0,43 (0,17; 1,09)]	8,9	20,8	odsetek dla agomelatyny oszacowano jako średnią ważoną z badań klinicznych Kennedy 2008, Lemoine 2007 z wagą z metaanalizy, wartość dla wenlafaksyny po uwzględnieniu oszacowanego ryzyka względnego (RR) dla porównania	
Senność	3,6	4,8	Lemoine 2007, Kennedy 2008	
Ból głowy [RR=0,98 (0,61; 1,58)]	9,8	10,0	odsetek dla agomelatyny oszacowano jako średnią ważoną z badań klinicznych Kennedy 2008, Lemoine 2007 z wagą z metaanalizy, wartość dla wenlafaksyny po uwzględnieniu oszacowanego ryzyka względnego (RR) dla porównania	
Zaburzenia seksualne	0,5	1,8	Maniadakis 2013	
<i>Agomelatyna vs fluoksetyna</i>				
Zaparcia	3,2	1,1	Hale 2010	
Biegunka	2,8	2,7		
Objawy dyspeptyczne	b.d.	b.d.		
Nudności	8,0	11,4		
Senność	6	3,4		
Ból głowy	16,0	11,4		
Zaburzenia seksualne	b.d.	b.d.		
<i>Agomelatyna vs paroksetyna</i>				
Zaparcia	b.d.	b.d.	Loo 2002	
Biegunka	3,6	4,1		
Objawy dyspeptyczne	b.d.	b.d.		
Nudności [RR=0,28 (0,16; 0,49)]	4,5	16,2		odsetki dla agomelatyny oszacowano jako średnią ważoną z badań klinicznych Loo 2002, CAGO178 A2303 z wagą z metaanalizy, wartości dla paroksetyny poprzez uwzględnienie wartości ryzyka względnego (RR)
Senność [RR=0,67 (0,37; 1,20)]	5,8	8,6		
Ból głowy [RR=0,73 (0,48; 1,13)]	11,4	15,6		
Zaburzenia seksualne	1,8	12,7		CAGO178 A2303
<i>Agomelatyna vs komparator połączony</i>				
Zaparcia [RR=1,44 (0,65; 3,20)]	3,5	2,4	Hale 2010, Lemoine 2007	
Biegunka [RR=1,09 (0,63; 1,87)]	3,7	3,4	Hale 2010, Kasper 2010, Lemoine 2007, Loo 2002	
Objawy dyspeptyczne	2,4	2,4	Lemoine 2007	
Nudności [RR=0,41 (0,25; 0,68)]	7,3	17,9	CAGO178 A2303, Hale 2010, Kennedy 2008, Lemoine 2007, Loo 2002	
Senność [RR=0,91 (0,59; 1,39)]	5,4	5,9	CAGO178 A2303, Hale 2010, Lemoine 2007, Loo 2002	
Ból głowy [RR= 0,98 (0,77; 1,24)]	11,8	12,6	CAGO178 A2303, Hale 2010, Kasper 2010, Kennedy 2008, Lemoine 2007, Loo 2002; odsetki dla agomelatyny oszacowano jako średnią ważoną z badań klinicznych z wagą z metaanalizy, wartości dla komparatora poprzez uwzględnienie wartości ryzyka względnego (RR)	
Zaburzenia seksualne	0,5	1,37	średnia arytmetyczna na podstawie wartości zamieszczonych w Maniadakis 2013	
<i>Objawy zespołu odstawiennego</i>				
Porównanie	Odsetek pacjentów z objawami odstawiennymi		Źródło/uwagi	
	Agomelatyna	Komparator		
vs sertralina	0	20%	Montgomery 2004	
vs wenlafaksyna	0	20%	Montgomery 2004	
vs fluoksetyna	0	5%	otrzymane poprzez pomnożenie częstości występowania objawów po paroksetynie z badania Montgomery 2004 przez RR uzyskane z badania Rosenbaum 1998, tj. 0,23 (14%/60%)	
vs paroksetyna	0	20%	Montgomery 2004	
vs komparator połączony	0	17%	średnia ważona udziałem w refundacji w okresie styczeń-sierpień 2013	
<i>Zaburzenia snu</i>				

Porównanie		Prawdopodobieństwo zaburzeń snu		Źródło/uwagi			
		Agomelatyna	Komparator				
vs sertralina		0,7	1,9	Maniadakis 2013			
vs wenlafaksyna		0,7	2,4				
vs fluoksetyna		0,7	1,9				
vs paroksetyna		0,7	0,7	założenie			
vs komparator złożony		0,7	1,8	średnia ważona udziałem w refundacji w okresie styczeń-sierpień 2013			
<b>Koszty</b>							
<b>Zużycie</b>							
Agomelatyna		25 mg		Leczenie lekami antydepresyjnymi rozpoczyna się od najniższych zarejestrowanych dawek leków			
Wenlafaksyna		75 mg					
Sertralina		50 mg					
Fluoksetyna		20 mg					
Paroksetyna		20 mg					
Odsetek pacjentów, u których od 2 cyklu podwojono dawkę początkową							
Porównanie		Agomelatyna	Komparator	Źródło/uwagi			
vs sertralina		25,3%	24,5%	Kasper 2010			
vs wenlafaksyna		13,9%	10,2%	Lemoine 2007			
vs fluoksetyna		29%	23%	Hale 2010			
vs paroksetyna		22,73%	22,73%	Brak danych dla paroksetyny – założono taki sam odsetek dla obu leków; średnia arytmetyczna z odsetka pacjentów wymagających zwiększenia dawki agomelatyny w badaniach wykorzystanych dla pozostałych komparatorów			
vs komparator złożony		25,52%	21,61%	określono poprzez wyznaczenie średniej ważonej na podstawie danych z Hale 2010, Kasper 2010, Lemoine 2007			
<b>Ceny leków</b>							
	Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa [zł]	Cena detaliczna [zł]	Limit [zł]	Odpłatność pacjenta [zł]	Dopłata NFZ [zł]
Valdoxan (25 mg, 28 tabl.)							
<b>Koszt dawek początkowych interwencji i komparatorów.</b>							
Interwencja		Koszt dawki NFZ [zł]	Koszt dawki perspektywa wspólna [zł]	Źródło			
				Informacja wnioskodawcy			
Sertralina		0,32258528	0,60729723	obwieszczenie Ministra Zdrowia z 25 października 2013 roku.			
Wenlafaksyna		0,59265874	1,07793383				
Fluoksetyna		0,32336359	0,74754459				
Paroksetyna		0,32132269	0,84841538				
Komparator połączony		0,38037908	0,77771783				
<b>Koszt leczenia epizodu depresji oraz leczenia depresji w okresie remisji</b>							
Długość hospitalizacji - średni czas hospitalizacji (w dniach)		Epizod depresyjny (F32)		40			
		Depresje nawracające i zaburzenia dwubiegunowe (F31, F33)		42			
Miesięczny koszt hospitalizacji na oddziale psychiatrycznym (liczba punktów - 15) PLN		4712,91± 341,75		Dla każdego województwa wybrano losowo ośrodek leczenia depresji i pomnożono wartość punktu dla tego ośrodka (na podst. Informator o Umowach NFZ, 2013) i liczbę punktów a następnie obliczono średnią ze wszystkich województw. Założono że pacjenci z remisją nie wymagają hospitalizacji, a jedynie psychiatrycznej opieki ambulatoryjnej – 1 w miesiącu.			
Koszt porady lekarskiej diagnostycznej (liczba punktów – 9) PLN		75,90 ± 5,40					
Koszt porady lekarskiej terapeutycznej (liczba punktów – 6) PLN		50,60 ± 3,60					
<b>Koszty leczenia działań niepożądanych</b>							
Działanie niepożądane	Lek	Dawka, czas leczenia	Miesięczny koszt [zł]		Założenia		
			NFZ	wspólna			
Zaparcia	laktuloza	45 ml przez pierwsze 3 dni następnie 15 ml raz dziennie, Czas trwania terapii 1 tydzień	0	15,94	Preparaty zawierające laktulozę nie są refundowane. Koszt z perspektywy pacjenta oszacowano przy założeniu tygodniowej terapii o dawkowaniu zgodnym z ChPL. Cena - średnia z 5 aptek internetowych.		
Biegunka	loperamid	2 tabletki (4 mg) a	3,81	7,63	Założono, że koszt leczenia biegunki to koszt zakupu		

		następnie 1 tabletkę (2 mg) po każdym kolejnym wolnym stolcu. Dawka maksymalna to 8 tabletek (16 mg) na dobę.			jednego opakowania leku zawierającego 30 tabletek z 2 mg loperamidu, tj. 3,81 zł z perspektywy NFZ i 7,63 zł z perspektywy wspólnej. Założono, że objawy biegunki będą leczone przez 7 dni. [obwieszczenie Ministra Zdrowia z 25 października 2013 roku.]
Objawy dyspeptyczne	ranitydyna (50% chorych) omeprazol (50% chorych)	ranitydyna: 150 mg/2 x dz.; 5 tygodni omeprazol: 20 mg/dz.; 5 tygodni	8,73	12,16	Założono taki sam udział tych leków w leczeniu objawów dyspeptycznych. Koszt terapii omeprazolem oszacowano na podstawie kosztu DDD omeprazolu, który obliczono w oparciu o udziały w refundacji ze względu na różne pojemności opakowań dostępnych w refundacji. [obwieszczenie Ministra Zdrowia z 25 października 2013 roku.]
Nudności	prochlorperazy na	5 mg/4 x dz.; 5 tygodni	0	34,16	Zgodnie z obwieszczeniem MZ z 25 października 2013 roku
Senność	-	-	-	-	Założono, że senność nie jest przyczyną przyjmowania żadnych dodatkowych leków.
Ból głowy	buprofen (50% chorych) paracetamol (50% chorych)	ibuprofen: 400 mg/3 x dz.; 5 tygodni paracetamol: 500 mg/4 x dz.; 5 tygodni	0	40,50	Założono, że chorzy będą korzystać z leków dostępnych w aptece bez recepty, tj. z ibuprofenu (50% pacjentów) lub paracetamolu (50%). Dawkowanie na podst. ChPL, ceny na podst. www.bartoszmowi.pl
Zaburzenia seksualne	sildenafil (tylko u mężczyzn)	50 mg/ 6 dni w miesiącu	0	29,94	Koszt sildenafilu określono na podstawie cen preparatów zawierających sildenafil zamieszczonych na stronie bartoszmowi.pl (dane dostarcza Pharmindex). Oszacowano średni koszt 50 mg
<b>Koszty pośrednie</b>					
Koszt miesięczny na pacjenta [zł]		1 991,31	Kiejna 2001. Koszty zaktualizowano na dzień złożenia wniosku poprzez skorygowanie o wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w latach 2000-2013 (do października).*		
<b>Użyteczności</b>					
Stan zdrowia / zdarzenie		Użyteczność	Redukcja użyteczności		Źródło
<b>Stany zdrowia w modelu</b>					
Bez depresji			0,86	-	Sobocki 2006
Remisja			0,81	-	
Epizod depresji			0,57	-	
<b>Działania niepożądane po lekach antydepresyjnych</b>					
Zaparcia		-		0,065	Sullivan 2004
Biegunka		-		0,044	
Objawy dyspeptyczne		-		0,086	
Nudności		-		0,065	
Senność		-		0,085	
Ból głowy		-		0,115	
Zaburzenia sfery seksualnej		-		0,049	
<b>Inne</b>					
Zaburzenia snu		-		0,08095	Sullivan 2004
Objawy odstawienne		-		0,065	

\* brak dostępu do pełnego tekstu publikacji

### Ograniczenia według wnioskodawcy

- oparcie szacunków dla niektórych parametrów z pojedynczych badań. Działanie to było poparte wynikami przeprowadzonego przeglądu systematycznego, według którego jedynie uwzględnione badania zawierały odpowiedzi na precyzyjnie postawione pytanie kliniczne – odnosiły się do odpowiedniego komparatora lub charakteryzowały się odpowiednio długim okresem obserwacji, czy też odpowiednimi punktami końcowymi.
- brak badań porównujących leki pod względem ryzyka zaostrzenia. W analizie założono, że ryzyko zaostrzenia będzie takie samo dla wszystkich porównywanych leków. Takie samo podejście opisano w innej analizie ekonomicznej dla agomelatyny – O’Leary 2011.

- wykonanie przybliżenia rozkładu Weibulla dla sertraliny, fluoksetyny, paroksetyny i komparatora połączonego na podstawie ryzyka względnego z końca okresu obserwacyjnego badań. Wymagało to założenia stałej wartości parametru kształtu dla krzywej Weibulla. Parametry dla agomelatyny i wenlafaksyny, odnośnie czasu do zaprzestania terapii, zostały oszacowane przez autorów modelu na podstawie posiadanych przez nich danych z całego 24-tygodniowego okresu obserwacji badania. Ograniczeniem jest brak opublikowania danych z okresu od 6 do 24 tygodnia badania Lemoine 2007 wykorzystanych przez autorów. Zgodnie z danymi z początkowej fazy badania Lemoine 2007 ryzyko względne zaprzestania leczenia w grupie leczonej agomelatyną stanowiło 40% ryzyka w grupie leczonej wenlafaksyną (RR=0,40 (95%CI=0,20; 0,82) p=0,0115).
- konieczność szacowania miesięcznych kosztów bezpośrednich leczenia pacjenta w epizodzie depresji i w trakcie remisji depresji. Odnaleziono polskie badanie kosztów depresji (Kiejna 2001) bazujące na danych kosztowych z 1999 roku i dostarczające wyników całkowitych z sześciomiesięcznego okresu obserwacji, bez rozróżnienia kosztów ponoszonych w okresie epizodu depresji i w okresie remisji. W efekcie dane z badania Kiejna 2001, w odniesieniu do kosztów bezpośrednich nie mogły być wykorzystane.

#### 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 103. 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	Opis populacji z AE wnioskodawcy to: „Osoby pełnoletnie z dużym epizodem depresyjnym (czyli tzw. depresją typu MDD, ang. major depressive disorder)”, natomiast wskazanie refundacyjne to: „Leczenie dużych epizodów depresyjnych u dorosłych z widocznymi w obrazie klinicznym objawami zaburzeń snu lub lęku lub anhedonii”
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	W ślad za AKL wnioskodawcy interwencję porównywano z następującymi komparatorami: fluoksetyna, paroksetyna, sertralina, wenlafaksyna, komparator połączony (zawierający wszystkie powyższe).
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK/?	Autorzy analizy przyjęli za technikę analityczną analizę użyteczności kosztów. Podejście takie budzi wątpliwości gdyż modelowanie zostało wykonane na nieistotnych statystycznie różnicach punktów końcowych. Autorzy analizy nie wykonali również probabilistycznej analizy wrażliwości, w której można by było przetestować wpływ tych nieistotnych statystycznie punktów końcowych na wyn k analizy.
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	Przyjęto perspektywę płatnika oraz wspólną.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK/?	Należało rozważyć przyjęcie perspektywy społecznej bo tylko z takiej perspektywy należy uwzględnić koszty pośrednie (które rozpatrywano w deterministycznej analizie wrażliwości z perspektywy wspólnej).
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/?	W AKL wnioskodawcy wykazano różnice istotne statystycznie pomiędzy porównywanymi interwencjami jednak w analizie ekonomiczną oparto w większości na punktach końcowych, które tej istotności nie wykazywały.
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono	NIE	Analizę przeprowadzono w horyzoncie dwuletnim. Nie

przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?		testowano w analizie wrażliwości wpływu długości horyzontu czasowego na wyniki analizy.
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	-
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	-

\* - 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 został skonstruowany prawidłowo z wykorzystaniem programu Microsoft Excel. W analizie nie pominięto kluczowych parametrów. Należy mieć na uwadze, iż nie przeprowadzono probabilistycznej analizy wrażliwości.

W AOTM przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu, poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami.

Opis analizy ekonomicznej jest bardzo ubogi, utrudniający a czasami wręcz uniemożliwiający pełną weryfikację.

##### Uwagi analityków AOTM

- Na stronie 10 analizy ekonomicznej wnioskodawca twierdzi: „Użyty model był już oceniany przez AOTM podczas ewaluacji poprzedniego wniosku refundacyjnego dla preparatu Valdoxan”. W poprzednim wniosku refundacyjnym wnioskodawca nie dołączył modelu ekonomicznego – patrz raport AOTM-OT-433-22/2012, „uwagi analityków”, str. 65.
- Nie wyjaśniono dlaczego do modelu ekonomicznego wstawiono dane dotyczące prawdopodobieństwa remisji z badania Loo 2002 (str. 14 AE wnioskodawcy).
- W opisie prawdopodobieństwa remisji dla komparatora połączonego występuje niekonsekwencja w podejściu analitycznym. Autorzy AE wnioskodawcy usunęli z metaanalizy jedno badanie (CAGO178A2303) gdyż miało inaczej zdefiniowany punkt końcowy, jednak nie usunęli badania Loo 2002, które również ma inaczej zdefiniowany punkt końcowy. Powyższe postępowanie argumentowali „odmiennym zdefiniowaniem remisji w skali HAM-D17 w badaniach Loo 2002, Hale 2010, Kasper 2010 (zakres) i badaniu CAGO178A2303 (konkretna wartość)”. Usunięcie badania CAGO178A2303 powoduje, iż interwencja zyskuje przewagę nad komparatorem podczas gdy przy uwzględnieniu ww. badania przewagę w omawianym punkcie końcowym ma komparator. W związku z tym należało rozważyć włączenie ww. badania do metaanalizy. (str 15 AE wnioskodawcy)
- Przy opisie prawdopodobieństwa remisji dla komparatora połączonego nie wyjaśniono dlaczego w metaanalizie nie uwzględniono wenlafaksyny pomimo, iż według opisu komparatora połączonego ze str. 8, wenlafaksyna wchodzi w skład tego komparatora.
- Nie opisano dlaczego przyjęto dyskontowanie ciągłe.
- Załączony do analizy ekonomicznej model nie pozwalał na dokładne prześledzenie wszystkich obliczeń wykonanych przez autorów analizy. Dodatkowo w wielu przypadkach aby w modelu otrzymać wyniki



opisane w analizie ekonomicznej wnioskodawcy potrzebna była zmiana wartości lub formuł w poszczególnych komórkach modelu. Wnioskodawca powinien przedstawić taki model, który zawiera w sobie wszystkie obliczenia i wszystkie wyniki zawarte w opisie analizy. Nie jest rolą Agencji dostosowywanie modelu tak, aby otrzymać opisane wyniki.

- Wątpliwości budzi przyjęcie w analizie wrażliwości scenariusza z uwzględnieniem kosztów pośrednich. Powyższy scenariusz analizowano jedynie z perspektywy wspólnej. Zgodnie z opisem powyższej perspektywy ze strony 9 AE wnioskodawcy, do perspektywy wspólnej zalicza się perspektywę NFZ oraz pacjenta. O ile Agencja zgadza się z założeniem, że w depresji koszty pośrednie odgrywają dużą rolę, o tyle uwzględnienie ich w perspektywie wspólnej a nie społecznej wydaje się co najmniej wątpliwe. Poza tym nie wyjaśniono dlaczego wykorzystano akurat badanie Kiejna 2001 a nie inne badania dotyczące depresji z przeglądu Wrona 2011.
- Dane kosztowe podsumowujące leczenie działań niepożądanych (tab. 32, str. 39 AE wnioskodawcy) różnią się od wycień kosztów leczenia poszczególnych działań niepożądanych z osobna.

Nie przedstawiono sposobu obliczenia progowego kosztu dawki, który jest wykorzystywany do obliczeń ceny progowej (komórki N7:X18 arkusza „Do ekstrakcji danych” w skrócie „Oszacowanie parametrów wejściowych do modelu ekonomicznego”)

## 4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

### 4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 104. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy – perspektywa NFZ

Parametr						
	Agomelatyna	Komparator	Różnica: agomelatyna - komparator	Agomelatyna	Komparator	Różnica: agomelatyna - komparator
Porównanie z sertralina						
QALY	1,285	1,239	0,045	1,285	1,239	0,045
Koszt całkowity [PLN]	17196,37	18806,71	-1611,34	17069,04	18806,71	-1737,67
ICUR			Dominacja agomelatyny			Dominacja agomelatyny
Porównanie z wenlafaksyną						
QALY	1,258	1,242	0,016	1,258	1,242	0,016
Koszt całkowity [PLN]	18705,57	18594,40	111,17	18588,42	18594,40	-5,98
ICUR			6 865,29			Dominacja agomelatyny
Porównanie z fluoksetyną						
QALY	1,279	1,252	0,027	1,279	1,252	0,027
Koszt całkowity [PLN]	17512,15	17929,90	-417,75	17381,92	17929,90	-547,98
ICUR			Dominacja agomelatyny			Dominacja agomelatyny
Porównanie z paroksetyną						
QALY	1,269	1,229	0,040	1,269	1,229	0,040
Koszt całkowity [PLN]	18119,79	19294,86	-1175,07	17994,82	19294,86	-1300,04
ICUR			Dominacja agomelatyny			Dominacja agomelatyny
Porównanie z komparatorem połączonym						
QALY	1,278	1,247	0,031	1,278	1,247	0,031
Koszt całkowity [PLN]	17588,10	18195,12	-637,02	17431,13	18195,12	-763,99
ICUR			Dominacja agomelatyny			Dominacja agomelatyny

Z perspektywy [redacted] agomelatyna jest terapią dominującą nad każdym z porównywanych komparatorów. [redacted] agomelatyna jest terapią dominującą nad sertralina, fluoksetyną, paroksetyną oraz komparatorem



połączonym. W porównaniu do wenlafaksyny agomelatyna jest terapią efektywną kosztowo – wskaźnik ICUR wynosi 6 865,25 PLN/QALY.

Tabela 105. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy – perspektywa wspólna

Parametr	Bez RSS			Z RSS		
	Agomelatyna	Komparator	Różnica: agomelatyna - komparator	Agomelatyna	Komparator	Różnica: agomelatyna - komparator
Porównanie z sertralina						
QALY	1,285	1,239	0,045	1,285	1,239	0,045
Koszt całkowity [PLN]	17775,39	18899,32	-1123,93	17649,06	18899,32	-1250,26
ICUR			Dominacja agomelatyny			Dominacja agomelatyny
Porównanie z wenlafaksyną						
QALY	1,258	1,242	0,016	1,258	1,242	0,016
Koszt całkowity [PLN]	19245,84	18742,61	503,23	19128,69	18742,61	386,08
ICUR			31077,52			23842,93
Porównanie z fluoksetyną						
QALY	1,279	1,252	0,027	1,279	1,252	0,027
Koszt całkowity [PLN]	18113,69	18073,71	39,98	17983,46	18073,71	-90,25
ICUR			1467,02			Dominacja agomelatyny
Porównanie z paroksetyną						
QALY	1,269	1,229	0,040	1,269	1,229	0,040
Koszt całkowity [PLN]	18694,67	19480,55	-785,88	18569,70	19480,55	-910,85
ICUR			Dominacja agomelatyny			Dominacja agomelatyny
Porównanie z komparatorem połączonym						
QALY	1,278	1,247	0,031	1,278	1,247	0,031
Koszt całkowity [PLN]	18143,35	18330,89	-187,54	18016,38	18330,89	-314,51
ICUR			Dominacja agomelatyny			Dominacja agomelatyny

#### 4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 106. Ceny progowe produktu leczniczego Valdoxan.

Parametr	Bez RSS			Z RSS		
	Agomelatyna	Komparator	Różnica: agomelatyna - komparator	Agomelatyna	Komparator	Różnica: agomelatyna - komparator
QALY						
Koszt całkowity [PLN]						
ICUR						

Aby wartość ICUR oszacowanego w analizie podstawowej była równa progowi opłacalności wynoszącemu 111 381 PLN cena zbytu netto opakowania produktu leczniczego Valdoxan (agomelatyna)

## 4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości, w której testowano wpływ zmiany wybranych parametrów na wyniki analizy. Autorzy analizy ekonomicznej testowali scenariusz z uwzględnieniem kosztów pośrednich jedynie w analizie z perspektywy wspólnej (patrz uwagi analityków AOTM). Nie przeprowadzono deterministycznej analizy wrażliwości.

Tabela 107. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania agomelatyny z sertralina

Scenariusz	Wariant	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
		ICUR	Cena progowa [zł]	ICUR	Cena progowa [zł]
Scenariusz bez uwzględnienia objawów odstawiennych					
Scenariusz bez uwzględnienia zaburzeń snu					
Scenariusz z uwzględnieniem kosztów bezpośrednich epizodu depresji niższych o wartość odchylenia standardowego (ostatecznie: 4371,16 zł).					
Scenariusz z uwzględnieniem kosztów bezpośrednich epizodu depresji wyższych o wartość odchylenia standardowego (tj. w wysokości 5054,66 zł).					
Scenariusz z uwzględnieniem kosztów bezpośrednich remisji depresji niższych o wartość odchylenia standardowego (tj. w wysokości 58,75 zł).					
Scenariusz z uwzględnieniem kosztów bezpośrednich remisji depresji wyższych o wartość odchylenia standardowego (tj. w wysokości 67,75 zł).					
Scenariusz z uwzględnieniem kosztów pośrednich					
Stopa dyskontowa dla kosztów: 5%, dla wyników zdrowotnych: 5%.					
Stopa dyskontowa dla kosztów: 5%, dla wyników zdrowotnych: 0%.					
Stopa dyskontowa dla kosztów: 0%, dla wyników zdrowotnych: 0%.					
Użyteczności stanów zdrowia na podstawie publikacji Revicki1998: stan remisji: 0,8; stan epizod depresji: 0,55					

Tabela 108. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania agomelatyny z wenlafaksyną

Scenariusz	Wariant	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
		ICUR	Cena progowa [zł]	ICUR	Cena progowa [zł]
Scenariusz bez uwzględnienia objawów odstawiennych					
Scenariusz bez uwzględnienia zaburzeń snu					
Scenariusz z uwzględnieniem kosztów bezpośrednich epizodu depresji niższych o wartość odchylenia standardowego (ostatecznie: 4371,16 zł).					
Scenariusz z uwzględnieniem kosztów bezpośrednich epizodu depresji wyższych o wartość odchylenia standardowego (tj. w wysokości 5054,66 zł).					
Scenariusz z uwzględnieniem kosztów bezpośrednich remisji depresji niższych o wartość odchylenia standardowego (tj. w wysokości 58,75 zł).					
Scenariusz z uwzględnieniem kosztów bezpośrednich remisji depresji wyższych o wartość odchylenia standardowego (tj. w wysokości 67,75 zł).					
Scenariusz z uwzględnieniem kosztów pośrednich					
Stopa dyskontowa dla kosztów: 5%, dla wyników zdrowotnych: 5%.					
Stopa dyskontowa dla kosztów: 5%, dla wyników zdrowotnych: 0%.					
Stopa dyskontowa dla kosztów: 0%, dla wyników zdrowotnych: 0%.					
Użyteczności stanów zdrowia na podstawie publikacji Revicki1998: stan remisji: 0,8; stan epizod depresji: 0,55					

Tabela 109. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania agomelatyny z fluoksetyną

Scenariusz	Wariant	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
------------	---------	-----------------	---------------------

	ICUR	Cena progowa [zł]	ICUR	Cena progowa [zł]
Scenariusz bez uwzględnienia objawów odstawiennych				
Scenariusz bez uwzględnienia zaburzeń snu				
Scenariusz z uwzględnieniem kosztów bezpośrednich epizodu depresji niższych o wartość odchylenia standardowego (ostatecznie: 4371,16 zł).				
Scenariusz z uwzględnieniem kosztów bezpośrednich epizodu depresji wyższych o wartość odchylenia standardowego (tj. w wysokości 5054,66 zł).				
Scenariusz z uwzględnieniem kosztów bezpośrednich remisji depresji niższych o wartość odchylenia standardowego (tj. w wysokości 58,75 zł).				
Scenariusz z uwzględnieniem kosztów bezpośrednich remisji depresji wyższych o wartość odchylenia standardowego (tj. w wysokości 67,75 zł).				
Scenariusz z uwzględnieniem kosztów pośrednich				
Stopa dyskontowa dla kosztów: 5%, dla wyników zdrowotnych: 5%.				
Stopa dyskontowa dla kosztów: 5%, dla wyników zdrowotnych: 0%.				
Stopa dyskontowa dla kosztów: 0%, dla wyników zdrowotnych: 0%.				
Użyteczności stanów zdrowia na podstawie publikacji Revicki1998: stan remisji: 0,8; stan epizod depresji: 0,55				

Tabela 110. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania agomelatyny z paroksetyną

Scenariusz	Wariant	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
		ICUR	Cena progowa [zł]	ICUR	Cena progowa [zł]
Scenariusz bez uwzględnienia objawów odstawiennych					
Scenariusz bez uwzględnienia zaburzeń snu					
Scenariusz z uwzględnieniem kosztów bezpośrednich epizodu depresji niższych o wartość odchylenia standardowego (ostatecznie: 4371,16 zł).					
Scenariusz z uwzględnieniem kosztów bezpośrednich epizodu depresji wyższych o wartość odchylenia standardowego (tj. w wysokości 5054,66 zł).					

Scenariusz	Wariant	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
		ICUR	Cena progowa [zł]	ICUR	Cena progowa [zł]
Scenariusz z uwzględnieniem kosztów bezpośrednich remisji depresji niższych o wartość odchylenia standardowego (tj. w wysokości 58,75 zł).					
Scenariusz z uwzględnieniem kosztów bezpośrednich remisji depresji wyższych o wartość odchylenia standardowego (tj. w wysokości 67,75 zł).					
Scenariusz z uwzględnieniem kosztów pośrednich					
Stopa dyskontowa dla kosztów: 5%, dla wyników zdrowotnych: 5%.					
Stopa dyskontowa dla kosztów: 5%, dla wyników zdrowotnych: 0%.					
Stopa dyskontowa dla kosztów: 0%, dla wyników zdrowotnych: 0%.					
Użyteczności stanów zdrowia na podstawie publikacji Revicki1998: stan remisji: 0,8; stan epizod depresji: 0,55					

Tabela 111. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania agomelatyny z komparatorem połączonym

Scenariusz	Wariant	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
		ICUR	Cena progowa [zł]	ICUR	Cena progowa [zł]
Scenariusz bez uwzględnienia objawów odstawiennych					
Scenariusz bez uwzględnienia zaburzeń snu					
Scenariusz z uwzględnieniem kosztów bezpośrednich epizodu depresji niższych o wartość odchylenia standardowego (ostatecznie: 4371,16 zł).					
Scenariusz z uwzględnieniem kosztów bezpośrednich epizodu depresji wyższych o wartość odchylenia standardowego (tj. w wysokości 5054,66 zł).					
Scenariusz z uwzględnieniem kosztów bezpośrednich remisji depresji niższych o wartość odchylenia standardowego (tj. w wysokości 58,75 zł).					
Scenariusz z uwzględnieniem kosztów bezpośrednich remisji depresji wyższych o wartość odchylenia standardowego (tj. w wysokości 67,75 zł).					
Scenariusz z uwzględnieniem kosztów pośrednich					
Stopa dyskontowa dla kosztów: 5%, dla wyników zdrowotnych: 5%.					

Scenariusz	Wariant	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
		ICUR	Cena progowa [zł]	ICUR	Cena progowa [zł]
Stopa dyskontowa dla kosztów: 5%, dla wyników zdrowotnych: 0%.					
Stopa dyskontowa dla kosztów: 0%, dla wyników zdrowotnych: 0%.					
Użyteczności stanów zdrowia na podstawie publikacji Revicki1998: stan remisji: 0,8; stan epizod depresji: 0,55					



#### 4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Nie wykonywano obliczeń własnych Agencji.

#### 4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności stosowania agomelatyny (Valdoxan) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych w porównaniu z fluoksetyną, paroksetyną, sertralina, wenlafaksyną oraz komparatorem połączonym (uwzględniającym wymienione wyżej leki). Analiza użyteczności kosztów została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej w 2 letnim horyzoncie czasowym. Autorzy analizy ekonomicznej wnioskodawcy wykorzystali model przygotowany przez firmę [REDAKTOWANE] na zlecenie producenta leku agomelatyna i stosowany wcześniej w innych państwach, a następnie zaadaptowali go do warunków polskich w zakresie zużycia zasobów oraz kosztów.

Z perspektywy [REDAKTOWANE] agomelatyna jest terapią dominującą nad każdym z porównywanych komparatorów. [REDAKTOWANE] agomelatyna jest terapią dominującą nad sertralina, fluoksetyną, paroksetyną oraz komparatorem połączonym. W porównaniu do wenlafaksyny agomelatyna jest terapią efektywną kosztowo – wskaźnik ICUR wynosi 6 865,25 PLN/QALY.

Z perspektywy wspólnej [REDAKTOWANE] agomelatyna jest terapią dominującą nad sertralina, fluoksetyną, paroksetyną oraz komparatorem połączonym. W porównaniu do wenlafaksyny agomelatyna jest terapią efektywną-kosztowo a wskaźnik ICUR wynosi 23 842,93 PLN/QALY. [REDAKTOWANE] agomelatyna jest terapią dominującą nad sertralina, paroksetyną oraz komparatorem połączonym. W porównaniu do wenlafaksyny i fluoksetyny agomelatyna jest terapią efektywną kosztowo dla których wskaźniki ICUR wynoszą odpowiednio 31 077,52 PLN/QALY oraz 1 467,02 PLN/QALY.

Aby wartość ICUR oszacowanego w analizie podstawowej była równa progowi opłacalności wynoszącemu 111 381 PLN cena zbytu netto opakowania produktu leczniczego Valdoxan (agomelatyna) [REDAKTOWANE]

## 5. Ocena analizy wpływu na budżet

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (BIA) jest ocena obciążeń budżetowych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) związanych z finansowaniem ze środków publicznych agomelatyny (produkt leczniczy Valdoxan) w leczeniu depresji w perspektywie 2 kolejnych lat. Osobno analizowano obciążenia pacjentów ze współpłacenia za lek.

#### Populacja i wielkość sprzedaży

Ze względu na brak polskich danych dotyczących epidemiologii dla dużych epizodów depresyjnych, a także brak danych o występowaniu zaburzeń snu, lęku i anhedonii podjęto decyzję o oszacowaniu populacji docelowej na podstawie [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] wychodząc od jej średniej miesięcznej sprzedaży zgodnie z danymi IMS w Polsce z okresu styczeń 2012-październik 2013 r. Biorąc pod uwagę dane sprzedażowe oszacowano liczbę pacjentolat terapii. Założono, że będzie ona odpowiadała liczbie pacjentów stosujących agomelatynę.

<sup>1</sup> Suma pacjentolat dla komparatorów, które oszacowano na podstawie danych NFZ z okresu styczeń-sierpień 2013 r. ([REDAKTOWANE] – oszacowanie skorygowano poprzez proporcjonalne zwiększenie ilości zrefundowanych opakowań z okresu styczeń-sierpień 2013 w celu uzyskania wartości dla rocznego okresu refundacji).

Uznano, że takie oszacowanie nie jest obciążone dużym błędem, ze względu na długotrwałe leczenie przeciwdepresyjne. Przyjęto, że początkowa populacja stosująca lek będzie odpowiadała populacji obecnie stosującej preparat Valdoxan, ponieważ prawdopodobnie większość pacjentów stosujących obecnie pełnopłatny preparat Valdoxan po pozytywnej decyzji refundacyjnej będzie korzystała z refundacji.


### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne –NFZ. Osobno analizowano obciążenia pacjentów wynikające ze współpłacenia za lek.

### Horyzont czasowy

Analizą objęto okres 2 lat (2014-2015).

### Kluczowe założenia

W analizie uwzględniono dwa scenariusze:

- istniejący, w którym refundowane są leki antydepresyjne zawierające 11 substancji czynnych: sertralina, fluoksetyna, fluwoksamina, paroksetyna, tianeptyna, wenlafaksyna, trazodon, amitryptylina, klomipramina, mianseryna, moklobemid;
- nowy, w którym założono finansowanie ze środków publicznych agomelatyny oraz ww. substancji czynnych.

Tabela 113. Pacjentolata i udział poszczególnych substancji czynnych w rynku leków przeciwdepresyjnych [wg tab. 10 i 11 BIA wnioskodawcy].

Substancja czynna	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy			
	Pacjentolata	Udział w refundacji [%]†	2014 r.		2015 r.	
			Pacjentolata	Udział w refundacji [%]†	Pacjentolata	Udział w refundacji [%]†
Agomelatyna		0				
Amitryptylina	15 454	3,5	15 287	3,5	15 121	3,5
Klomipramina	25 209	5,8	24 937	5,7	24 666	5,7
Fluoksetyna	61 823	14,2	61 157	14,0	60 491	13,9
Fluwoksamina	3 364	0,8	3 328	0,8	3 292	0,8
Mianseryna	38 031	8,7	37 621	8,6	37 211	8,5
Moklobemid	4 713	1,1	4 662	1,1	4 612	1,1
Paroksetyna	56 179	12,9	55 574	12,7	54 969	12,6
Sertralina	132 868	30,5	131 436	30,1	130 005	29,8
Tianeptyna	15 788	3,6	15 618	3,6	15 448	3,5
Trazodon	13 814	3,2	13 665	3,1	13 516	3,1
Wenlafaksyna	68 408	15,7	67 671	15,5	66 934	15,3
SUMA		100				

Udział w refundacji leków przeciwdepresyjnych określono na podstawie danych NFZ z okresu styczeń-sierpień 2013 r. W scenariuszu istniejącym założono, że liczba zrefundowanych pacjentolat terapii jest stabilna, tym samym nie będzie podlegała zmianom w horyzoncie czasowym analizy.

W scenariuszu nowym założono, że wzrost udziałów agomelatyny w rynku refundowanych leków antydepresyjnych będzie się

Produkt leczniczy Valdoxan miałby się znaleźć w nowo utworzonej grupie limitowej i kwalifikowałby się do odpłatności 30%.


### Koszty

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne.

### Ograniczenia według wnioskodawcy

Nie opisano ograniczeń w BIA wnioskodawcy.

### Analiza scenariuszy skrajnych

W ramach analizy scenariuszy skrajnych populację docelową pacjentów określono na podstawie

W scenariuszu maksymalnym uwzględniono a w minimalnym

## 5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 115. 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?	?	Wnioskodawca poinformował, że w związku z brakiem danych epidemiologicznych, liczebność populacji docelowej pacjentów określono na podstawie (dowód o niskiej jakości).
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	?	Po przeanalizowaniu przedstawionych przez wnioskodawcę danych
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?	?	Wnioskodawca uwzględnił wszystkie refundowane substancje czynne, które można zastosować w leczeniu przeciwdepresyjnym. Należy mieć na uwadze, że pomiędzy złożeniem przedmiotowego wniosku (23.12.2013 r.), a przeprowadzeniem niniejszej AWA ukazała się nowa lista leków refundowanych z dnia 24.02.2014 r., z której usunięto lub dodano niektóre produkty lecznicze, a ceny i limity większości uwzględnionych leków uległy obniżeniu (poniższe zmiany zastosowano w obliczeniach własnych AOTM). Natomiast poziom odpłatności dla wziętych pod uwagę leków jest zgodny ze stanem faktycznym.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Założono, że wzrost udziałów agomelatyny w rynku będzie się Nie podano źródła danych dla takiego podejścia. Należy mieć również na uwadze, że docelowy udział w rynku agomelatyny

<sup>2</sup> Nie uwzględniono danych z Estonii, ponieważ aktualnie agomelatyna nie jest tam refundowana (wg danych z BIA wnioskodawcy).

		określono na podstawie [redacted].
<b>Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?</b>	<b>NIE</b>	W AKL i AE wnioskodawcy agomelatynę porównano z sertralina, wenlafaksyną, fluoksetyną i paroksetyną (łącznie stanowią one 73% rynku leków przeciwdepresyjnych).
<b>Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?</b>	-	Na podstawie danych otrzymanych od NFZ trudno wyciągnąć jakiegokolwiek wnioski, z powodu trudności w wydzieleniu z nich właściwej grupy pacjentów.
<b>Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?</b>	?	W BIA wnioskodawcy poinformowano, że lek kwalifikuje się do odpłatności 30%. Natomiast we wniosku o objęcie refundacją podano, że wnioskowanym poziomem odpłatności jest ryczałt. Po weryfikacji Agencji, zgodnie z zapisami art. 14 ust. 2. ustawy o refundacji, lek kwalifikuje się do 30% odpłatności (gdy jest stosowany dłużej niż 30 dni) lub 50% odpłatności (gdy jest stosowany krócej niż 30 dni). Jak podkreślono w opinii przedstawionej przez 6 ekspertów klinicznych z dnia 23.03.2012 r. (pozytskiej przez wnioskodawcę) „obowiązujące algorytmy i zasady leczenia (...) wymagają stosowania leku przez 4-6 tygodni”. Jak podano w publikacji Dudek 2007, aby ocenić skuteczność leku, należy go stosować w odpowiedniej dawce przez okres 4-6 tygodni, a niekiedy dopiero po 8-10 tygodniach można spodziewać się istotnej redukcji objawów. Natomiast w ChPL Valdoxan napisano, że aby zapewnić ustąpienie objawów, pacjenci z depresją powinni być leczeni przez wystarczający okres przynajmniej 6 miesięcy. W związku z powyższym przyjmując minimalny okres stosowania leku w fazie ostrej można rozważyć 50% odpłatność, natomiast wydaje się, że zazwyczaj niniejszy lek będzie stosowany dłużej niż 4 tygodnie, wówczas powinien zostać objęty 30% odpłatnością.
<b>Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?</b>	?	Wnioskodawca zaproponował utworzenie nowej grupy limitowej dla produktu leczniczego Valdoxan na podstawie jego odmiennego mechanizmu działania w porównaniu do pozostałych leków przeciwdepresyjnych. Zaznaczył, że jego stosowanie „nie wiąże się z występowaniem podobnego efektu zdrowotnego jak inne leki z grupy 184.0 i 187.0 <sup>3</sup> . Wg AKL wnioskodawcy „wykazano nieco wyższą skuteczność agomelatyny od fluoksetyny oraz zbliżoną skuteczności agomelatyny i sertraliny, paroksetyny oraz wenlafaksyny w leczeniu ostrej fazy dużych epizodów depresyjnych. Ponadto porównania agomelatyny z paroksetyną i wenlafaksyną wykazały większą poprawę jakości snu u chorych przyjmujących agomelatynę.”. Zgodnie z zapisami art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania (...) przy zastosowaniu następujących kryteriów: tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane i podobnej skuteczności. Dalej art. 15 ust. 3 ustawy o refundacji informuje, że dopuszcza się tworzenie: odrębnej grupy limitowej, w przypadku gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny, natomiast wspólnej grupy limitowej, w przypadku gdy podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny uzyskiwany jest pomimo odmiennych mechanizmów działania. Aktualnie leki przeciwdepresyjne objęte są refundacją we wskazaniu: choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe: amitriptylina, klomipramina (bezpłatne), fluoksetyna, fluwoksamina, mianserina, moklobemid, paroksetyna, sertralina, tianeptyna, trazodon, wenlafaksyna (30%) lub we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (tj. leczenie objawów depresji, a zwłaszcza stanów, w których pacjent wymaga uspokojenia): amitriptylina (30%). Wnioskowane wskazanie dla produktu leczniczego Valdoxan jest węższe niż te opisane powyżej, tj.: leczenie dużych epizodów depresyjnych u dorosłych z widocznymi w obrazie klinicznym objawami zaburzeń snu lub lęku lub anhedonii. [redacted], natomiast należy zaznaczyć, że badania kliniczne prowadzono dla szerszej populacji niż wnioskowana, tj. z dużymi epizodami depresyjnymi. Należy mieć także na uwadze, że droga podania leku (doustna) lub jego postać farmaceutyczna (tabletki powlekane) nie wpływa na efekt zdrowotny/dodatkowy efekt

<sup>3</sup> Grupa 184.0 (leki przeciwdepresyjne – inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny) obejmuje: sertralina, fluoksetynę, fluwoksaminę, paroksetynę, a grupa 187.0 (leki przeciwdepresyjne – inne) obejmuje: tianeptynę, wenlafaksynę, trazodon.

		zdrowotny, ponieważ aktualnie refundowane leki przeciwdepresyjne mają taką samą drogę podania, a wiele z nich dostępnych jest w takiej samej lub podobnej postaci farmaceutycznej. W związku z powyższym oceniany lek można włączyć do już istniejącej grupy limitowej uznając podobny efekt zdrowotny/dodatkowy efekt zdrowotny dla agomelatyny w porównaniu do komparatorów (pomimo odmiennych mechanizmów działania) lub też nowej grupy limitowej uznając, że nie zachodzą okoliczności w art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji.
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Brak uwag.
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	Nie dotyczy	W scenariuszu podstawowym wydatki związane z refundacją produktu leczniczego Valdoxan w 2014 r. nie przekraczają planowanego całkowitego budżetu na refundację na 2014 r.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	Brak uwag.
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	NIE	Nieprawidłowo obliczono roczny inkrementalny koszt agomelatyny dla pacjentów. W modelu finansowym od kosztu agomelatyny w scenariuszu nowym odjęto wartość zero, natomiast powinno się odjąć koszt agomelatyny w scenariuszu aktualnym. W związku z czym wynikach BIA podano prawidłowe wartości.

Model wnioskodawcy poddano walidacji wewnętrznej, poprzez co najmniej:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy wpływu na budżet wnioskodawcy,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym (w roz. 5.3.2 przedstawiono obliczenia własne Agencji m.in.: po aktualizacji danych zgodnie z obowiązującym obwieszczeniem MZ).

### 5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

#### 5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 116. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej.

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których <b>może być stosowany</b> wnioskowany lek	
Pacjenci ze wskazaniem określonym <b>we wniosku</b>	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest <b>obecnie</b> stosowana	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>negatywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>pozytywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	

\* populacja odpowiadająca liczbie opakowań agomelatyny sprzedawanej miesięcznie na początku refundacji.

Przedstawiane poniżej oszacowania kosztów w poszczególnych scenariuszach oparto na danych sprzedażowych IMS dla agomelatyny oraz danych refundacyjnych NFZ dla komparatorów.

Tabela 117. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący [wg tab. 10 BIA wnioskodawcy].

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>		
Agomelatyna	0	0
Amitryptylina	876 846	876 846
Klomipramina	14 317 156	14 317 156
Fluoksetyna	7 296 854	7 296 854
Fluwoksamina	397 023	397 023
Mianseryna	18 754 705	18 754 705
Moklobemid	1 388 878	1 388 878

Paroksetyna	6 588 837	6 588 837
Sertralina	15 644 302	15 644 302
Tianeptyna	4 661 976	4 661 976
Trazodon	4 079 864	4 079 864
Wenlafaksyna	19 730 606	19 730 606
<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>93 737 048</b>	<b>93 737 048</b>
<b>Perspektywa pacjenta</b>		
Agomelatyna		
Amitryptylina	1 575 193	1 575 193
Klomipramina	418 052	418 052
Fluoksetyna	9 571 847	9 571 847
Fluwoksamina	1 906 531	1 906 531
Mianseryna	10 001 287	10 001 287
Moklobemid	741 209	741 209
Paroksetyna	10 808 225	10 808 225
Sertralina	13 807 574	13 807 574
Tianeptyna	9 824 072	9 824 072
Trazodon	7 505 247	7 505 247
Wenlafaksyna	16 155 624	16 155 624
<b>ŁĄCZNIE</b>		

Tabela 118. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy [wg tab. 12 i 13 BIA wnioskodawcy].

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>		
Agomelatyna		
Amitryptylina	867 401	857 955
Klomipramina	14 162 926	14 008 696
Fluoksetyna	7 218 249	7 139 644
Fluwoksamina	392 747	388 470
Mianseryna	18 552 672	18 350 638
Moklobemid	1 373 916	1 358 955
Paroksetyna	6 517 860	6 446 882
Sertralina	15 475 776	15 307 249
Tianeptyna	4 611 755	4 561 534
Trazodon	4 035 91	3 991 964
Wenlafaksyna	19 518 060	19 305 513
<b>ŁĄCZNIE</b>		
<b>Perspektywa pacjenta</b>		
Agomelatyna		
Amitryptylina	1 558 224	1 541 256
Klomipramina	413 548	409 045
Fluoksetyna	9 468 735	9 365 623
Fluwoksamina	1 885 993	1 865 455
Mianseryna	9 893 549	9 785 811
Moklobemid	733 224	725 240
Paroksetyna	10 691 795	10 575 364
Sertralina	13 658 833	13 510 092
Tianeptyna	9 718 243	9 612 414
Trazodon	7 424 397	7 343 548
Wenlafaksyna	15 981 589	15 807 554
<b>ŁĄCZNIE</b>		

Tabela 119. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy [wg tab. 21 i 22 BIA wnioskodawcy].

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2
<b>WARIANT PODSTAWO</b>	<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>		
	Agomelatyna		
	Amitryptylina	-9 446	-18 891
	Klomipramina	-154 230	-308 461



Fluoksetyna	-78 605	-157 209
Fluwoksamina	-4 277	-8 554
Mianseryna	-202 033	-404 067
Moklobemid	-14 962	-29 923
Paroksetyna	-70 978	-141 955
Sertralina	-168 527	-337 054
Tianeptyna	-50 221	-100 441
Trazodon	-43 950	-87 900
Wenlafaksyna	-212 546	-425 092
<b>ŁĄCZNIE</b>		
<b>Perspektywa pacjenta</b>		
Agomelatyna		
Amitrytilina	-16 969	-33 937
Klomipramina	-4 503	-9 007
Fluoksetyna	-103 112	-206 224
Fluwoksamina	-20 538	-41 076
Mianseryna	-107 738	-215 476
Moklobemid	-7 985	-15 969
Paroksetyna	-116 431	-232 861
Sertralina	-148 741	-297 482
Tianeptyna	-105 829	-211 658
Trazodon	-80 850	-161 699
Wenlafaksyna	-174 035	-348 070
<b>ŁĄCZNIE</b>		

oszacowania analityka AOTM, w związku z nieprawidłowymi wyliczeniami w BIA wnioskodawcy.

Tabela 120. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – warianty skrajne [wg tab. 24-25, 27-28 BIA wnioskodawcy].

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2
<b>WARIANT MINIMALNY</b>	<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>		
	Agomelatyna		
	Amitrytilina	-7 363	-14 725
	Klomipramina	-120 216	-240 432
	Fluoksetyna	-61 269	-122 538
	Fluwoksamina	-3 334	-6 667
	Mianseryna	-157 477	-314 953
	Moklobemid	-11 662	-23 324
	Paroksetyna	-55 324	-110 648
	Sertralina	-131 360	-262 719
	Tianeptyna	-39 145	-78 290
	Trazodon	-34 257	-68 514
	Wenlafaksyna	-165 671	-331 342
	<b>ŁĄCZNIE</b>		
	<b>Perspektywa pacjenta</b>		
	Agomelatyna		
	Amitrytilina	-13 226	-26 453
	Klomipramina	-3 510	-7 020
	Fluoksetyna	-80 371	-160 743
	Fluwoksamina	-16 008	-32 017
Mianseryna	-83 977	-167 955	
Moklobemid	-6 224	-12 447	
Paroksetyna	-90 753	-181 506	

	Sertralina	-115 937	-231 875
	Tianeptyna	-82 489	-164 979
	Trazodon	-63 019	-126 038
	Wenlafaksyna	-135 653	-271 306
	<b>ŁĄCZNIE</b>		
<b>WARIANT MAKSYMALNY</b>	<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>		
	Agomelatyna		
	Amitryptylina	-14 908	-29 817
	Klomipramina	-243 423	-486 846
	Fluoksetyna	-124 062	-248 125
	Fluwoksamina	-6 750	-13 501
	Mianseryna	-318 871	-637 742
	Moklobemid	-23 614	-47 228
	Paroksetyna	-112 025	-224 049
	Sertralina	-265 987	-531 975
	Tianeptyna	-79 264	-158 528
	Trazodon	-69 367	-138 733
	Wenlafaksyna	-335 463	-670 927
	<b>ŁĄCZNIE</b>		
	<b>Perspektywa pacjenta</b>		
	Agomelatyna		
	Amitryptylina	-26 782	-53 563
	Klomipramina	-7 108	-14 216
	Fluoksetyna	-162 742	-325 485
	Fluwoksamina	-32 415	-64 830
	Mianseryna	-170 044	-340 087
	Moklobemid	-12 602	-25 204
	Paroksetyna	-183 763	-367 527
	Sertralina	-234 759	-469 518
	Tianeptyna	-167 031	-334 061
	Trazodon	-127 606	-255 211
	Wenlafaksyna	-274 681	-549 362
<b>ŁĄCZNIE</b>			

; oszacowania analityka AOTM, w związku z nieprawidłowymi wyliczeniami w BIA wnioskodawcy.

### 5.3.2. Obliczenia własne Agencji

W AOTM dokonano aktualizacji modelu finansowego wnioskodawcy zgodnie z obowiązującym obwieszczeniem MZ (zaktualizowano ceny), w tym

- usunięto produkty lecznicze, które obecnie nie znajdują się na liście leków refundowanych:
  - Seroxat (paroksetinum) tabl. powł., 20 mg, 30 tabl., EAN: 5909990640515,
  - Sertraline Arrow (sertralinum) tabl. powł., 50 mg, 28 tabl., EAN: 5909990641925,
  - Jarvis 75 (venlafaxinum) kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg, 30 kaps. (3 blist.po 10 szt.), EAN: 5909990077359,

- Venlabax MR 150 (venlafaxinum) kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg, EAN: 5909990424672,
- Venlabax MR 75 (venlafaxinum) kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg, EAN: 5909990040995,
- Miansegen (mianserinum) tabl. powł., 10 mg 90 tabl. (9 blist. po 10 szt.), EAN: 5909990713462,
- dodano produkty lecznicze, które obecnie znajdują się na liście leków refundowanych:
  - Aneptinex (tianeptinum), tab. powł. 12,5 mg, 30 tabl., EAN: 5909990862481,
  - Aneptinex (tianeptinum), tab. powł. 12,5 mg, 60 tabl., EAN: 5909990862498,
  - Aneptinex (tianeptinum), tab. powł. 12,5 mg, 90 tabl., EAN: 5909990862504,
  - Alventa (venlafaxinum) kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg, 28 tabl., EAN: 5909990047901,
  - Miansegen (mianserinum), tabl. powł., 60 mg, 30 tabl., EAN: 5909991064525.

Dodatkowo model zaktualizowano o nowo opublikowane dane NFZ dla leków przeciwdepresyjnych z okresu styczeń-listopad 2013 r. oraz dokonano stosownej korekty połowy roku.

Powyższa aktualizacja nie ma większego wpływu na wydatki ponoszone przez NFZ na leki przeciwdepresyjne (różnica w stosunku do oszacowań z BIA wnioskodawcy wyniosła +0,01%), natomiast ma wpływ na wydatki ponoszone przez pacjenta (różnica w stosunku do oszacowań z BIA wnioskodawcy wyniosła +13,30% w 2014 r. i +9,65% w 2015 r.).

Tabela 121. Różnice w dodatkowych wydatkach płatników [oszacowania własne].

Wyniki BIA	Perspektywa NFZ		Perspektywa pacjenta	
	2014	2015	2014	2015
Koszty inkrementalne z BIA wnioskodawcy [PLN]				
Koszty inkrementalne po aktualizacji [PLN]				
Różnica [PLN]	847	1 695	163 953	327 905
Różnica [%]	0,012	0,013	13,30	9,65

Powyższa różnica wynikała głównie ze zmniejszenia się wysokości dopłaty pacjentów do leków przeciwdepresyjnych (różnice w dopłacie pacjenta do DDD w stosunku do oszacowań z BIA wnioskodawcy wahały się od -1,09% dla klomipraminu do -29,92% dla wenlafaksyny<sup>4</sup>, co wpływało na zmniejszaniu się kosztów zarówno w scenariuszu istniejącym, jak i w scenariuszu nowym<sup>5</sup>.

Tabela 122. Różnice w kosztach pacjentów w scenariuszu aktualnym i nowym [oszacowania własne].

Wyniki BIA	Perspektywa pacjenta			
	Scenariusz aktualny		Scenariusz nowy	
	2014	2015	2014	2015
Koszty z BIA wnioskodawcy [PLN]				
Różnica pomiędzy scenariuszem nowym a aktualnym [%]	-	-	+1,47	+4,06
Koszty po aktualizacji [PLN]				
Różnica pomiędzy scenariuszem nowym a aktualnym [%]	-	-	+2,03	5,42

Powyższe aktualizacje nie wpływają na koszty refundacji samej agomelatyny ponoszone przez NFZ czy pacjenta.

#### 5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem analizy wpływu na budżet (BIA) jest ocena wydatków NFZ oraz pacjenta związanych z finansowaniem ze środków publicznych agomelatyny (produkt leczniczy Valdoxan) w leczeniu depresji w perspektywie 2 kolejnych lat. W oszacowaniach kosztów wykorzystano dane sprzedażowe IMS dla agomelatyny i dane refundacyjne NFZ dla komparatorów. W analizie uwzględniono dwa scenariusze: istniejący, w którym refundowane są leki antydepresyjne zawierające 11 substancji czynnych: sertralina,

<sup>4</sup> Dla porównania różnica w dopłacie NFZ do DDD w stosunku do oszacowań z BIA wnioskodawcy znajdowała się w zakresie: -3,66% dla amitriptyliny, +1,17 dla sertraliny.

<sup>5</sup> Wyjątkiem była amitriptylina, dla której w scenariuszu aktualnym (+1,33%), jak i nowym (+1,33/+1,34% w zależności od roku finansowania) obserwowano niewielki wzrost kosztów pacjentów (różnica w dopłacie pacjenta do DDD w stosunku do oszacowań z BIA wnioskodawcy wyniosła +0,62%).

fluoksetyna, fluwoksamina, paroksetyna, tianeptyna, wenlafaksyna, trazodon, amitryptylina, klomipramina, mianseryna, moklobemid oraz nowy, w którym założono finansowanie ze środków publicznych agomelatyny oraz ww. substancji czynnych. Założono, że agomelatyna w ciągu 2 lat przejmie [redacted]. Wnioskowany produkt leczniczy Valdoxan miałby się znaleźć w nowo utworzonej grupie limitowej i kwalifikowałby się do odpłatności 30%.

Wyniki analizy podstawowej wykazały, że po wprowadzeniu do refundacji produktu leczniczego Valdoxan wydatki NFZ na leki antydepresyjne [redacted]

W AOTM przeprowadzono aktualizację modelu finansowego wnioskodawcy (zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ i nowymi danymi refundacyjnymi NFZ). Niniejsza aktualizacja miała wpływ na wydatki ponoszone przez pacjenta (wzrost w stosunku do oszacowań z analizy podstawowej BIA wnioskodawcy wyniósł +13,30% [różnica 163,9 tys. PLN] w 2014 r. i +9,65% [różnica 327,9 tys. PLN] w 2015 r.), w związku ze zmniejszeniem się wysokości ich dopłaty do większości leków przeciwdepresyjnych (większy wzrost różnicy pomiędzy scenariuszem nowym a aktualnym w porównaniu do różnicy dla obliczeń z BIA wnioskodawcy).

## 6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

## 7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

## 8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca przedstawił analizę racjonalizacyjną (AR) polegającą na [redacted]

W analizie poinformowano, że wybór [redacted] wynika ze zbliżającego się terminu wygaśnięcia praw jego ochrony patentowej. [redacted] jest stosowany w ramach programu lekowego, w związku z czym jest refundowany w 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatny). Wprowadzenie tańszych odpowiedników tego leku spowoduje obniżenie limitu finansowania ze środków publicznych, nie powodując

jednocześnie żadnych dodatkowych obciążeń dla świadczeniobiorców. W analizie przyjęto założenie zgodne z art. 13 pkt. 6 ustawy o refundacji, który mówi, że urzędowa cena zbytu pierwszego nowego odpowiednika w grupie limitowej nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu jedynego odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Mając na uwadze specyfikę refundacji leków w programach lekowych (leki wydawane bezpłatnie), należy założyć, że wprowadzenie tańszego odpowiednika spowoduje automatyczne, natychmiastowe obniżenie ceny wszystkich leków refundowanych w obrębie grupy limitowej do poziomu ceny wprowadzonego odpowiednika – w tym wypadku oznacza to co najmniej [ ] redukcję obowiązującej ceny urzędowej leków będących przedmiotem niniejszej analizy.

Niniejszą analizę przeprowadzono w scenariuszu minimalnym i maksymalnym w 2-letnim horyzoncie czasowym. Przyjęto, że koszty refundacji [ ] ulegną redukcji o [ ] najniższej z kwot przedstawionych w poniższej tabeli w scenariuszu minimalnym oraz najwyższej z niniejszych kwot w scenariuszu maksymalnym.

Tabela 123. Roczne koszty refundacji produktu leczniczego [ ]

Produkt leczniczy (substancja czynna)	Roczne koszty refundacji [PLN]		
	2011	2012	2013*
[ ]	[ ]	[ ]	[ ]

\* oszacowano na podstawie danych NFZ o refundacji od stycznia do sierpnia 2013 r.

Tabela 124. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązanie proponowane przez wnioskodawcę (redukcja rocznych kosztów refundacji [ ]).

Substancja czynna	Roczne koszty refundacji [PLN] – [ ] redukcja (wielkość uwolnionych środków)	
	Scenariusz minimalny	Scenariusz maksymalny
[ ]	[ ]	[ ]

W wyniku zaproponowanego przez wnioskodawcę rozwiązania uzyskano wolne środki w wysokości: [ ] w scenariuszu minimalnym i [ ] w scenariuszu maksymalnym. Niniejsze rozwiązanie przedstawia zakres uwolnionych środków finansowych, który będzie stały w kolejnych dwóch latach analizy.

Następnie ww. scenariusze AR porównano z dodatkowymi kosztami refundacji produktu leczniczego Valdoxan wynikającymi z BIA wnioskodawcy w scenariuszu podstawowym, minimalnym i maksymalnym. Wyniki powyższych porównań wskazują, że zaproponowane przez wnioskodawcę rozwiązanie kompensuje dodatkowe wydatki NFZ w związku z refundacją produktu leczniczego Valdoxan w każdym analizowanym scenariuszu i wariantcie (patrz tabela poniżej).

Tabela 125. Różnica pomiędzy redukcją rocznych kosztów refundacji [ ] a kosztem dodatkowym wynikającym z refundacji preparatu Valdoxan [PLN] dla wyników BIA [ ]

Różnica pomiędzy redukcją rocznych kosztów refundacji [ ] a dodatkowym kosztem refundacji Valdoxan [PLN]	2014 r.	2015 r.
Scenariusz minimalny AR [ ] vs scenariusz podstawowy BIA (Valdoxan)	[ ]	[ ]
Scenariusz maksymalny AR [ ] vs scenariusz podstawowy BIA (Valdoxan)	[ ]	[ ]
Scenariusz minimalny AR [ ] vs scenariusz maksymalny BIA (Valdoxan)	[ ]	[ ]
Scenariusz maksymalny AR [ ] vs scenariusz maksymalny BIA (Valdoxan)	[ ]	[ ]
Scenariusz maksymalny AR [ ] vs scenariusz minimalny BIA (Valdoxan)	[ ]	[ ]
Scenariusz maksymalny AR [ ] vs scenariusz minimalny BIA (Valdoxan)	[ ]	[ ]

## 9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

### 9.1. Rekomendacje kliniczne

Przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego, dotyczących zastosowania agomelatyny w leczeniu depresji w bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji oraz stronach wydawnictw publikowanych przez towarzystwa naukowe. Wyszukiwaniem objęto rekomendacje wydane w ciągu ostatnich 5 lat (2007-2012), opublikowane w j. polskim lub angielskim. Wykorzystano również rekomendacje kliniczne odnalezione przez wnioskodawcę.

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://fjn.ipin.edu.pl/index.php> (wydawane przez Instytut Psychiatrii i Neurologii)

Tabela 126. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
WFSBP, Międzynarodowe, 2013	Terapia biologiczna depresji jednobiegunowej w fazie ostrej i fazy podtrzymania u dorosłych	Przegląd systematyczny dowodów naukowych	Zalecanymi lekami pierwszego rzutu w umiarkowanej depresji są leki z grupy SSRI i inne nowe leki przeciwdepresyjne (również agomelatyna) oprócz reboksetyny
APA, USA, 2010	Leczenie dużej depresji	Przegląd badań RCT lub innych badań klinicznych i serii przypadków	Brak rekomendacji – agomelatyna nie była dopuszczona do obrotu
NICE, Wielka Brytania, 2009 oraz BPS RCP, Wielka Brytania, 2010	Leczenie depresji u dorosłych	Przegląd systematyczny badań RCT	Brak rekomendacji - agomelatyna nie była dopuszczona do obrotu
CANMAT, Kanada, 2009	Leczenie dużej depresji u dorosłych	Przegląd systematyczny piśmiennictwa	Agomelatyna w I linii leczenia dużych zaburzeń depresyjnych u osób dorosłych
Ministerstwo Zdrowia, Hiszpania, 2008	Leczenie dużej depresji u dorosłych	Przegląd piśmiennictwa	Brak rekomendacji dla agomelatyny (nowe leki mogą być zastosowane w przypadku nietolerancji na SSRI).
BAP, Wielka Brytania, 2008	Leczenie farmakologiczne zaburzeń depresyjnych. Zalecenia dotyczące fazy aktywnej terapii	Konferencja uzgodnieniowa	Brak rekomendacji dla agomelatyny
Dudek 2007, Polska, 2007	Leczenie epizodu depresyjnego	Brak informacji	Brak rekomendacji dla agomelatyny

## 9.2. Rekomendacje refundacyjne

W celu odnalezienia rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania agomelatyny w leczeniu depresji przeszukano następujące strony internetowe:

- NICE (National Institute for Health and Care Excellence) - <http://www.nice.org.uk>
- CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) - <http://www.cadth.ca>
- HAS (Haute Autorité de Santé) - <http://www.has-sante.fr>,
- PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) - <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product>
- SMC (Scottish Medicines Consortium) – <http://www.scottishmedicines.org.uk>
- AWMSG (All Wales Medicines Strategy Group) - <http://www.awmsg.org/>

Tabela 127. Rekomendacje refundacyjne



Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
PBAC (Australia)	Agomelatyna, tabletki, 25 mg, Valdoxan, 2012	<p><u>Zalecenia:</u> Wniosek o finansowanie agomelatyny został odrzucony</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Nie wykazano większej skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa agomelatyny nad lekami z grupy SSRI oraz porównywalnej skuteczności i większego bezpieczeństwa w porównaniu z wenlafaksyną.</p>
	Agomelatyna, tabletki, 25 mg, Valdoxan, 2011	<p><u>Zalecenia:</u> Wniosek o finansowanie agomelatyny został odrzucony</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Nie wykazano większej skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa agomelatyny nad lekami z grupy SSRI.</p>
	Agomelatyna, tabletki, 25 mg, Valdoxan, 2010	<p><u>Zalecenia:</u> Wniosek o finansowanie agomelatyny został odrzucony</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Niepewność przewagi agomelatyny nad wenlafaksyną, niepewność oszacowań analizy ekonomicznej i wybór niewłaściwego komparatora.</p>
HAS (Francja)	Valdoxan 25mg, 28 tabl. (CIP: 394 330-5) oraz 100 tabl. (CIP: 575 145-5), 2009	<p><u>Zalecenia:</u> HAS rekomenduje finansowanie agomelatyny ze środków publicznych we wskazaniu: leczenie dużych epizodów depresji u dorosłych</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Poziom refundacji 65%. HAS podkreślił, iż chciałby otrzymać wyniki długoterminowego badania agomelatyny (okres monitorowania 1 rok) w celu udokumentowania następujących parametrów w rzeczywistych warunkach klinicznych: charakterystyka leczonych pacjentów, warunki stosowania agomelatyny (m.in. dawka, czas trwania leczenia), częstość przerywania leczenia wraz z przyczynami, skuteczność leczenia, wpływ terapii na jakość życia pacjentów, skutki społeczne i/lub zawodowe leczenia, bezpieczeństwo.</p>
SMC (Szkocja)	Agomelatyna, 25 mg, tabletki (Valdoxan) SMC No. (564/09), 2010	<p><u>Zalecenia:</u> Rekomendacja negatywna odnośnie finansowania agomelatyny (Valdoxan) w leczeniu epizodów dużej depresji u dorosłych w ramach NHS Scotland</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W przypadku stosowania elastycznego schematu dawkowania, agomelatyna istotnie zmniejszyła objawy depresji i zwiększyła liczbę pacjentów, którzy odpowiadali na leczenie w porównaniu z placebo. Brak porównania z innymi antydepresantami w badaniach oceniających depresję jako pierwszorzędowny punkt końcowy. Producent nie przedstawił wystarczająco wiarygodnej analizy ekonomicznej.</p>
	Agomelatine, 25 mg, tabletki (Valdoxan) (No.564/09), 2009	<p><u>Zalecenia:</u> Rekomendacja negatywna odnośnie finansowania agomelatyny (Valdoxan) w leczeniu epizodów dużej depresji u dorosłych w ramach NHS Scotland.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W przypadku stosowania elastycznego schematu dawkowania, agomelatyna istotnie zmniejszyła objawy depresji i zwiększyła liczbę pacjentów, którzy odpowiadali na leczenie w porównaniu z placebo. Ograniczone i zróżnicowane dane porównawcze dotyczące innych antydepresantów. Producent nie przedstawił wystarczająco wiarygodnej analizy ekonomicznej.</p>

Z informacji zamieszczonych w analizie problemu decyzyjnego wnioskodawcy wynika, iż NICE nie może rekomendować stosowania agomelatyny w leczeniu epizodów dużej depresji z powodu braku możliwości przeprowadzenia oceny dowodów klinicznych leku. Producent agomelatyny poinformował NICE, że nie będzie składał dokumentacji do oceny skuteczności i bezpieczeństwa agomelatyny w leczeniu dużych epizodów depresyjnych. Firma Servier zwróciła uwagę na fakt, że wytyczne NICE rekomendują jako terapię I rzutu w leczeniu depresji leki z grupy SSRI (zwłaszcza preparaty generyczne), a następnie jako terapię II rzutu: inne leki z grupy SSRI lub lepiej tolerowane leki nowej generacji. Producent podkreślił, że w większości badań klinicznych agomelatynę stosowano jako terapię I rzutu, a ponadto nie przeprowadzono porównania z wszystkimi możliwymi komparatorami.

W związku z powyższym NICE przerwał proces oceny przedmiotowej technologii medycznej.

Powyższe informacje znajdują się również na stronie internetowej NICE <http://publications.nice.org.uk/agomelatine-for-the-treatment-of-major-depressive-episodes-terminated-appraisal-ta231/advice> oraz <http://publications.nice.org.uk/agomelatine-for-the-treatment-of-major-depressive-episodes-terminated-appraisal-ta231/advice>






## 11. Opinie ekspertów

### Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 130. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania agomelatyny (Valdoxan) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych z widocznymi w obrazie klinicznym objawami zaburzeń snu lub lęku lub anhedonii

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
Prof. dr hab. Marek Jarema	„Agomelatyna jest lekiem przeciwdepresyjnym o unikalnym mechanizmie działania, który polega przede wszystkim na powinowactwie do receptorów melatonergicznym. Stąd oprócz działania przeciwdepresyjnego i przeciwlękowego, agomelatyna jest uważana za lek regulujący rytm dobowy. Dlatego jest skuteczna także w szczególnych postaciach depresji czy zaburzeń lękowych – z wyraźnymi zaburzeniami snu oraz/lub z objawami anhedonii.”	„Nie znam argumentów przemawiających za brakiem wskazania do refundacji agomelatyny”	„W leczeniu depresji, lek dobiera się do indywidualnych potrzeb pacjenta, a nie ma możliwości oparcia się o konkretne kryterium (np. o jakiś marker biologiczny). Dlatego należy i liczyć z możliwością braku efektu terapeutycznego i koniecznością zmiany jednego leku na inny. Stąd potrzeba dostępności różnych leków, o różnym mechanizmie działania i profilu skuteczności klinicznej. Fakt, że agomelatyna należy do grupy leków o unikalnym mechanizmie działania, czyni z niej lek alternatywny dla dotychczas dostępnych. Szczególnie istotne jest to w odniesieniu do pacjentów cierpiących na depresję z jednoczesnymi objawami zaburzeń snu lub lęku lub anhedonii. Dlatego konieczne jest umieszczenie jej na liście leków refundowanych”
	„Badania kliniczne oraz ich analizy wskazują, iż Valdoxan (agomelatyna) jest lekiem przeciwdepresyjnym, który nie przewyższa ogólną skutecznością innych leków przeciwdepresyjnych. Poza tym dowodzą, że dla pewnej populacji chorych z epizodem dużej depresji, charakteryzującej się obecnością zaburzeń snu, leku lub anhedonii agomelatyna może stanowić wyróżniającą się skutecznością i szybkością działania opcją terapeutyczną, szczególnie gdy weźmie się pod uwagę jej dobrą tolerancję. Związane jest to z unikalnym profilem działania farmakologicznego i klinicznego, odrębnym od pozostałych grup terapeutycznych leków przeciwdepresyjnych. Częściowe finansowanie ze środków publicznych Valdoxanu (agomelatyny) z tych powodów wydaje się uzasadnione.”		„Z punktu widzenia praktyki codziennej częściowe finansowanie ze środków publicznych Valdoxanu (agomelatyny) we wskazaniu podanym na początku formularza jest uzasadnione. Pozwoliłoby określić, zdefiniowanej grupie pacjentów podjąć leczenie tylko jednym lekiem, co przy dobrej jego tolerancji z pewnością nie zwiększyłoby kosztów całkowitych leczenia. Dotyczyłoby to szczególnie grupy pacjentów, u których obecne są co najmniej dwa z podanych we wskazaniu objawów”

## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu 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**, wpłynął do AOTM dnia 15 stycznia 2014 r., pismem znak: MZ-PLR-460-20257-1/KB/14, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji.

Wnioskowana technologia była już przedmiotem oceny Agencji. Zlecenie z dnia 15 grudnia 2011 roku dotyczyło wniosku o umieszczenie w wykazie leków refundowanych produktu leczniczego Valdoxan (agomelatyna) 25 mg, tabletki powlekane, 28 tabletek we wskazaniu: leczenie dużych epizodów depresyjnych na zasadzie art. 31i ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych ws przygotowania oceny raportu ws oceny leku oraz stanowiska Rady Konsultacyjnej AOTM.

Rada Przejrzystości nie rekomendowała wówczas 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%, natomiast rekomendowała umieszczenie ww produktu leczniczego w powyższym wskazaniu 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).

W uzasadnieniu Rada uznała, iż 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.

### Problem zdrowotny

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.

Rozpowszechnienie epizodu depresji waha się od 4 do 7 % populacji ogólnej.

Leczenie depresji składa się z trzech nachodzących na siebie faz: fazy ostrego leczenia, w trakcie której łagodzi się objawy, fazy kontynuacji leczenia, mającej na celu przeciwdziałanie nawrotowi w obrębie obecnego epizodu oraz faza leczenia podtrzymującego, mającej na celu zapobieganie wystąpieniu nowego epizodu.

### Alternatywne technologie medyczne

Proponowane komparatory tj. fluoksetyna, sertralina, paroksetyna i wenlafaksyna stanowią aktualny standard leczenia w świetle rekomendacji klinicznych jak również. W opinii jednego z ekspertów klinicznych najbardziej prawdopodobne byłoby zastąpienie przez wnioskowaną technologię leczenia mirtazapiną i trazodonem, choć wśród wymienianych przez niego technologii medycznych stosowanych w leczeniu depresji znalazły się także m. in. ww komparatory.

Do substancji stosowanych obecnie w leczeniu depresji należą:

- W grupie selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwyty serotoniny, refundowane w leczeniu depresji: fluoksetyna, fluwoksamina, paroksetyna i sertralina, oraz nierefundowane: citalopram i escitalopram.
- W grupie inhibitorów zwrotnego wychwyty serotoniny i noradrenaliny, refundowana w leczeniu depresji wenlafaksyna oraz nierefundowane: mirtazapina i duloksetyna.
- W grupie trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych, refundowanych w leczeniu depresji: amitryptylina i klomipramina oraz nierefundowana doksepina.
- W grupie leków o innym mechanizmie działania, refundowanych w leczeniu depresji: moklobemid, mianseryna, tianeptyna i trazodon oraz nierefundowana maprotylina.

Innym produktem leczniczym zawierającym agomelatynę dostępnym na rynku jest nierefundowany Thymanax.

### Skuteczność kliniczna

W analizie wnioskodawcy w przypadku porównania **agomelatyny i fluoksetyny** wykazano istotne statystycznie:

- mniejsze nasilenie ciężkiej depresji (autorzy publikacji wykazali brak różnicy istotnej statystycznie) oraz lepszą jakość snu wg skali HAM-D po zakończeniu terapii w grupie stosujących agomelatynę w porównaniu z grupą stosujących fluoksetynę (badanie Hale 2010).
- istotnie większą poprawę stanu klinicznego oraz wyższy odsetek odpowiedzi na leczenie wg skali CGI-I w grupie stosujących agomelatynę w porównaniu z grupą stosujących fluoksetynę (Hale 2010).

Brak różnic istotnych statystycznie obejmował następujące punkty końcowe: zmiana nasilenia depresji wg skali HAM-D (metaanaliza badań Hale 2010 i Shu 2013), odpowiedź na leczenie wg skali HAM-D (metaanaliza badań Hale 2010 i Shu 2013), remisja wg skali HAM-D (badanie Hale 2010), zmiana stanu klinicznego pacjenta wg skali CGI-I w badaniu Shu 2013, odpowiedź na leczenie wg skali CGI-I w metaanalizie badań Hale 2010 i Shu 2013, remisja wg skali CGI-I w badaniu Hale 2010, nasilenie depresji wg skali CGI-S w metaanalizie badań Hale 2010 i Shu 2013, nasilenie lęku wg skali HAM-A w metaanalizie badań Hale 2010 i Shu 2013, ocena jakości snu wg kwestionariusza LSEQ w badaniu Shu 2013.

W analizie wnioskodawcy, w przypadku porównania **agomelatyny i paroksetyny** wykazano istotne statystycznie:

- mniejsze nasilenie depresji wg skali HAM-D oraz wyższy odsetek pacjentów z remisją w grupie przyjmujących paroksetynę w porównaniu z grupą przyjmujących agomelatynę (CAGO178A2303)
- większą szansę na uzyskanie odpowiedzi na leczenie wg skali CGI-I podczas terapii paroksetyną w porównaniu z terapią agomelatyną (CAGO178A2303).
- wystąpienie mniejszej liczby objawów odstawiennych w przypadku przerwania leczenia agomelatyną w przeciwieństwie do przerwania leczenia paroksetyną (Montgomery 2004).
- mniejsze nasilenie lęku wg skali HAM-A po 1 i 2 tyg. przerwania leczenia agomelatyną w porównaniu z odstawieniem leczenia paroksetyną oraz depresji wg skali MADRS w porównaniu z odstawieniem leczenia paroksetyną po 2 tygodniach przerwania leczenia (Montgomery 2004).

Brak różnic istotnych statystycznie obejmował następujące punkty końcowe w badaniu Loo 2002: nasilenie depresji wg skali HAM-D, odpowiedź na leczenie wg skali HAM-D, remisja wg skali HAM-D, nasilenie depresji wg skali MADRS, nasilenie depresji wg skali CGI-S, nasilenie lęku wg skali HAM-A; w badaniu CAGO178A2303 ocena funkcji seksualnych wg skali ASEX; w badaniu Montgomery 2004: liczba objawów odstawiennych pomiędzy pacjentami, którzy kontynuowali leczenie agomelatyną a pacjentami, u których leczenie przerwano (po 1. i 2. tyg. odstawienia terapii), nasilenie depresji wg skali MADRS i CGI-S oraz nasileniu lęku w skali HAM-A.

W analizie wnioskodawcy w przypadku porównania **agomelatyny i sertraliny** wykazano istotne statystycznie:

- mniejsze nasilenie depresji wg skali HAM-D po zakończeniu terapii agomelatyną w porównaniu z sertralina (wartość początkowa vs. końcowa w badaniu Kasper 2010)
- przewagę agomelatyny nad sertralina pod względem poprawy stanu klinicznego pacjentów wg skali CGI-I oraz zmniejszenia nasilenia objawów depresji wg skali CGI-S (Kasper 2010)
- przewagę agomelatyny nad sertralina pod względem poprawy nasilenia lęku wg skali HAM-A przy użyciu analizy kowariancji z jedną zmienną towarzyszącą (Kasper 2010).
- przewagę agomelatyny nad sertralina pod względem poprawy obiektywnej oceny snu.

Brak różnic istotnych statystycznie obejmował następujące punkty końcowe w badaniu Kasper 2010: zmiana nasilenia depresji wg skali HAM-D, odpowiedź na leczenie wg skali HAM-D, remisja wg skali HAM-D, odpowiedź na leczenie wg skali CGI-I, remisja wg skali CGI-I, nasilenie lęku wg skali HAM-A (analiza wnioskodawcy), ocena jakości snu na podstawie zapisów aktygraficznych oraz kwestionariusza LSEQ.

W analizie wnioskodawcy w przypadku porównania **agomelatyny i wenlafaksyny** wykazano istotne statystycznie:

- analiza danych wykazała na znamiennej różnicę pod względem jakości snu wg podskali HAM-D oraz kwestionariusza LSEQ: podskala Zасыпianie, podskala Jakość Snu, podskala Samopoczucie po Przebudzeniu, podskala Integralność Zachowania na korzyść agomelatyny (Lemoine 2007).
- analiza statystyczna surowych danych przeprowadzona przez autorów publikacji wskazała na znamiennej przewagę agomelatyny nad wenlafaksyną w poprawie stanu klinicznego pacjenta wg skali CGI-I po 6 tygodniach leczenia. Analiza średnich wyników w grupach z zastosowaniem metody Inverse Variance wykonana przez wnioskodawcę nie wykazała znamienności tej różnicy (Lemoine 2007).
- terapia agomelatyną w porównaniu z terapią wenlafaksyną powodowała poprawę zdolności odczuwania przyjemności wg skali SHAPS od 1. do 8. tygodnia leczenia (Martinotti 2012)
- wykazano lepsze zachowanie funkcji seksualnych w grupie aktywnych seksualnie pacjentów ocenionych podskalami kwestionariusza Sex FX: Popęd/Pożądanie, Orgazm, Całkowita Satysfakcja oraz w grupie aktywnych seksualnie pacjentów z remisją depresji ocenionych podskala: Popęd/Pożądanie oraz Orgazm w grupie pacjentów przyjmujących agomelatynę w porównaniu z grupą leczonych wenlafaksyną, jak również istotnie większą poprawę wyniku w podskali Orgazm w grupie kobiet leczonych agomelatyną w porównaniu z grupą kobiet leczonych wenlafaksyną (Kennedy 2008).

Brak różnic istotnych statystycznie obejmował następujące punkty końcowe: nasilenie depresji wg skali HAM-D w badaniach Martinotti 2012 i Lemoine 2007, odpowiedź na leczenie wg skali HAM-D.

W badaniu Lemoine 2007, nasilenie depresji wg skali MADRS w badaniu Kennedy 2008, odpowiedź na leczenie wg skali MADRS w badaniu Kennedy 2008, remisja wg skali MADRS, w badaniu Kennedy 2008, nasilenie lęku wg skali HAM-A w badaniu Martinotti 2012, osobna analiza podpunktów podskali Zасыпianie w ocenie jakości snu wg kwestionariusza LSEQ w badaniu Lemoine 2007, sumaryczny wynik w ocenie funkcji seksualnych wg Sex FX Scale w badaniu Kennedy 2008 w subpopulacji aktywnych seksualnie pacjentów, podskale Całkowita Satysfakcja oraz sumaryczny wynik w skali Sex FX w subpopulacji pacjentów aktywnych



seksualnie pacjentów z remisją depresji, wyniki sumaryczne i wyniki w poszczególnych podskalach Sex FX Scale (z wyjątkiem podskali Orgazm) między grupami kobiet i w badaniu Kennedy 2008..

W analizie wnioskodawcy w przypadku porównania **agomelatyny i komparatora połączonego**:

- analiza danych wykazała większą skuteczność agomelatyny w porównaniu z komparatorem połączonym pod względem zmniejszenia nasilenia depresji wg skali HAM-D (metaanaliza 4 badań; wariant z wykluczeniem badania CAGO178A2303) oraz odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie wg skali HAM-D (metaanaliza 4 badań).
- terapia agomelatyną w porównaniu z komparatorem połączonym wpływała na większą poprawę oceny snu wg podskali HAM-D (metaanaliza 2 badań) oraz wyniku podskali Jakość Snu kwestionariusza LSEQ (metaanaliza 2 badań) po zakończeniu terapii.
- analiza danych wykazała większą szansę uzyskania odpowiedzi na leczenie wg skali CGI-I (metaanaliza 2 badań; wariant z wykluczeniem badania CAGO178A2303) oraz mniejsze nasilenie depresji wg skali CGI-S (metaanaliza 3 badań) podczas stosowania agomelatyny w porównaniu z komparatorem połączonym.

Brak różnic istotnych statystycznie obejmował następujące punkty końcowe: remisja wg skali HAM-D (metaanaliza 3 badań po wykluczeniu badania CAGO178A2303), nasilenie depresji wg skali MADRS (metaanaliza 2), zmiana stanu pacjenta wg skali CGI-I (metaanaliza 2 badań), remisja wg skali CGI-I (metaanaliza 2 badań), nasilenie lęku wg skali HAM-A (metaanaliza 3 badań), ocena snu wg kwestionariusza LSEQ (podskala Jakość Snu, metaanaliza 2 badań).

### Skuteczność praktyczna

Nie przedstawiono dowodów skuteczności praktycznej.

### Bezpieczeństwo stosowania

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi wymienionymi w ChPL Valdoxan były nudności i zawroty głowy. Zazwyczaj były to przemijające działania niepożądane i na ogół nie prowadziły do przerwania leczenia. Działaniami niepożądanymi występującymi „często” ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) były: lęk, ból głowy, zawroty głowy, senność, bezsenność, migrena, nudności, biegunka, zaparcie, ból brzucha, wymioty, zwiększone wartości AIAT i (lub) AspAT, wzmożone pocenie się, ból pleców, zmęczenie.

W analizie wnioskodawcy wykazano:

- większe ryzyko wystąpienia infekcji górnych dróg oddechowych podczas terapii agomelatyną w porównaniu z terapią fluoksetyną.
- mniejsze ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem oraz nudności podczas przyjmowania agomelatyny w porównaniu z przyjmowaniem paroksetyny.
- istotnie rzadsze przerywanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych oraz istotnie częstsze występowanie zmęczenia w porównaniu z grupą sertraliny.
- mniejsze ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych oraz wystąpienia zawrotów głowy (podczas stosowania agomelatyny w porównaniu ze stosowaniem wenlafaksyny
- mniejsze ryzyko wystąpienia: zdarzeń niepożądanych ogółem, nudności oraz mniejsze ryzyko przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych podczas stosowania agomelatyny w porównaniu z komparatorem połączonym.

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Z perspektywy [redacted] agomelatyna jest terapią dominującą nad każdym z porównywanych komparatorów. [redacted] agomelatyna jest terapią dominującą nad sertralina, fluoksetyną, paroksetyną oraz komparatorem połączonym. W porównaniu do wenlafaksyny agomelatyna jest terapią efektywną kosztowo – wskaźnik ICUR wynosi 6 865,25 PLN/QALY.

Z perspektywy wspólnej [redacted] agomelatyna jest terapią dominującą nad sertralina, fluoksetyną, paroksetyną oraz komparatorem połączonym. W porównaniu do wenlafaksyny agomelatyna jest terapią efektywną-kosztowo a wskaźnik ICUR wynosi 23 842,93 PLN/QALY. [redacted] agomelatyna jest terapią dominującą nad sertralina, paroksetyną oraz komparatorem połączonym. W porównaniu do wenlafaksyny i fluoksetyny agomelatyna jest terapią efektywną kosztowo dla których wskaźniki ICUR wynoszą odpowiednio 31 077,52 PLN/QALY oraz 1 467,02 PLN/QALY.

Aby wartość ICUR oszacowanego w analizie podstawowej była równa progowi opłacalności wynoszącemu 111 381 PLN cena zbytu netto opakowania produktu leczniczego Valdoxan (agomelatyna)

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Wyniki analizy podstawowej wykazały, że po wprowadzeniu do refundacji produktu leczniczego Valdoxan wydatki NFZ na leki antydepresyjne

W AOTM przeprowadzono aktualizację modelu finansowego wnioskodawcy. Niniejsza aktualizacja miała wpływ na wydatki ponoszone przez pacjenta (wzrost w stosunku do oszacowań z analizy podstawowej BIA wnioskodawcy wyniósł +13,30% [różnica 163,9 tys. PLN] w 2014 r. i +9,65% [różnica 327,9 tys. PLN] w 2015 r.), w związku ze zmniejszeniem się wysokości ich dopłaty do większości leków przeciwdepresyjnych (większy wzrost różnicy pomiędzy scenariuszem nowym a aktualnym w porównaniu do różnicy dla obliczeń z BIA wnioskodawcy).

### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Brak uwag

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Spośród odnalezionych wytycznych klinicznych, w dwóch zaleca się stosowanie agomelatyny w I linii leczenia depresji: międzynarodowe wytyczne World Federation of Societies of Biological Psychiatry z 2013 roku oraz kanadyjskie Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments z 2009 roku. W pozostałych dokumentach nie umieszczono informacji odnośnie stosowania agomelatyny, w większości przypadków z powodu braku rejestracji tego leku w momencie publikacji wytycznych.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych. Australijski PBAC trzykrotnie odrzucił wnioski o finansowanie agomelatyny (lata 2010, 2011, 2012). Również szkocki SMC dwukrotnie wydawał negatywne rekomendacje odnośnie finansowania agomelatyny w leczeniu epizodów dużej depresji u dorosłych. NHS Scotland Francuski HAS wydał natomiast w roku 2009 pozytywną rekomendację odnośnie finansowania agomelatyny w leczeniu dużych epizodów depresji u dorosłych (poziom refundacji 65%).

## 13. Źródła

### Piśmiennictwo

- Alegre 2010** Alegre P, Lacey L, McAuliffe A. Economic evaluation of agomelatine in major depressive disorders in Ireland. *Value Health* 2010; 13(7):A451.
- Alsultan 2012** Alsultan M, Khurshid F, Alegre P. Economic evaluation of agomelatine in patients attending private hospitals in Saudi Arabia. *Eur Psychiatry* 2012; 27.
- AOTM 1/2012** Rekomendacja nr 1/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 16 stycznia 2012 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania, świadczenia opieki zdrowotnej – leczenie zespołów depresyjnych przy wykorzystaniu produktu leczniczego tianeptinum (Coaxil®)
- APA 2010** American Psychiatric Association (APA). Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder. 3rd ed. Arlington (VA): American Psychiatric Association (APA); 2010 Oct. 152 p. <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=24158> [dostęp: 06.03.2014 r.]
- BAP 2008** Anderson IM, Ferrier IN, Baldwin RC, Cowen PJ, Howard L, Lewis G, et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology guidelines. *Journal of Psychopharmacology* 2008;22:343–96.  
Tłumaczenie w: Leczenie farmakologiczne zaburzeń depresyjnych. Aktualizacja wytycznych BAP z 2000 roku, opracowanych zgodnie z zasadami EBM. <http://www.mp.pl/poz/psychiatria/depresja/show.html?id=89433> [dostęp: 13.03.2014 r.]
- Beers 2008** Beers MH, Porter RS, Jones TV, Kaplan JL, Berkow M (red.). *The Merck manual. Podręcznik diagnostyki i terapii*. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2008.
- BPS RCP 2010** Depression. The treatment and management in adults (updated edition). The British Psychological Society & The Royal College of Psychiatrists, 2010.
- CAGO178A2303** Novartis Clinical Trial Results Database  
<http://www.novctrd.com/ctrWebApp/clinicaltrialrepository/public/product.jsp?productID=268&diseaseAreaID=3>
- CANMAT 2009** Kennedy SH, Lam RW, Parikh SV, Patten SB, Ravindran AV. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. *Journal of Affective Disorders* 2009;117:-1-64.
- ChPL Valdoxan** Charakterystyka Produktu Leczniczego Valdoxan 25 mg, tabletki powlekane  
[http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000915/WC500046227.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000915/WC500046227.pdf)
- Clapham 2009** Clapham E, Berg J, Ekman M, Jonsson L. Economic evaluation of agomelatine for major depressive disorder in Sweden. *Value Health* 2009; 12(3):A176.
- DEF** Komunikat DEF. Informacja o wielkości kwoty refundacji wraz z procentowym wykonaniem całkowitego budżetu na refundację. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5967>
- Dudek 2007** Dudek D. Leczenie epizodu depresyjnego. *Farmakoterapia w psychiatrii i neurologii*, 2007, 1, 11-15
- DGL** Komunikat DGL. Wartość refundacji ceny leków według kosów EAN (styczeń-listopad 2013)  
<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5951>
- EMA 2008** European Medicines Agency. CHMP Assessment report for Valdoxan. Procedure No. EMA/H/C/000915. London, 20 November 2008. Doc. Ref. EMA/655251/2008.  
<http://www.EMA.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/valdoxan/H-915-en6.pdf>
- Felix 2009** Felix J, Almeida J, Varandas P. A discrete event simulation model in major depressive disorder - cost-effectiveness analysis of agomelatine. *Value Health* 2009; 12(7):A223.
- Fornaro 2010** Fornaro M, Prestia D, Colicchio S, Perugi G. A systematic, updated review on the anti-depressant agomelatine focusing on its melatonergic modulation. *Current Neuropharmacology* 2010;8:287-304.
- Golicki 2010** Golicki D, Pajak K, Dabrowska A, Niewada M. The cost-utility of agomelatine in major depressive disorder in Poland. *Value Health* 2010; 13(7):A452-A453.
- Guaiana 2013** Guaiana G, Gupta S, Chiodo D, Davies SJ, Haederle K, Koesters M. Agomelatine versus other antidepressant agents for major depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Dec 17;12:CD008851. doi: 10.1002/14651858.CD008851.pub2.
- Hale 2010** Hale A, Corral RM, Mencacci C, et al. Superior antidepressant efficacy results of agomelatine versus fluoxetine in severe MDD patients: a randomized, double-blind study. *Int Clin Psychopharmacol* 2010;25:305-14.
- HAS 2009** Valdoxan 25mg, 28 tabl. (CIP: 394 330-5) oraz 100 tabl. (CIP: 575 145-5). Haute Autorite de Sante. Transparency Committee Opinion. 18 November 2009.
- Instytut Psychiatrii i Neurologii** Instytut Psychiatrii i Neurologii. Zakład Organizacji i Ochrony Zdrowia. Zakłady psychiatrycznej oraz neurologicznej opieki zdrowotnej. *Rocznik statystyczny 2009*. Tabela 3.17  
[http://www.ipin.edu.pl/wordpress/IPiN\\_RS/2009/table\\_3.17.html](http://www.ipin.edu.pl/wordpress/IPiN_RS/2009/table_3.17.html) [dostęp: 07.10.2013].
- Kasper 2010** Kasper S, Hajak G, Wulff K, Hoogendijk WJ, et al. Efficacy of the novel antidepressant agomelatine on the circadian rest-activity cycle and depressive and anxiety symptoms in patients with major depressive disorder: a randomized, double-blind comparison with sertraline. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(2):109-20.
- Kennedy 2008** Kennedy SH, Rizvi S, Fulton K, Rasmussen J. A double-blind comparison of sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability between agomelatine and venlafaxine XR. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28(3):329-33.
- Kiejna 2001** Kiejna A, Rybakowski J, Czech M, Faluta T, Pachocki R. Ocena perspektywna przebiegu depresji i jej nawrotów. Skutki kliniczne, społeczne i ekonomiczne. *Psychiatr. Pol.* 2001; 35: 181–186.
- Koesters 2013** Koesters M, Guaiana G, Cipriani A, Becker T, Barbui C. Agomelatine efficacy and acceptability revisited: Systematic review and meta-analysis of published and unpublished randomised trials. *British Journal of Psychiatry* 2013;203:179-87.
- Kourlaba 2012** Kourlaba G, Maniatakis N, Mougias T, Chatzimanolis I. Economic evaluation of agomelatine for major depressive disorders in the Greek setting. *Value Health* 2012; 15(4):A87.

<b>Lemoine 2007</b>	Lemoine P, Guilleminault C, Alvarez E. Improvement in subjective sleep in major depressive disorder with a novel antidepressant, agomelatine: randomized, double-blind comparison with venlafaxine. <i>J Clin Psychiatry</i> . 2007;68(11):1723-32.
<b>Loo 2002</b>	Lôo H, Hale A, D'haenen H. Determination of the dose of agomelatine, a melatonergic agonist and selective 5-HT <sub>2C</sub> antagonist, in the treatment of major depressive disorder: a placebo-controlled dose range study. <i>Int Clin Psychopharmacol</i> . 2002;17(5):239-47.
<b>Maniadakis 2013</b>	Maniadakis N, Kourlaba G, Mouggiakos T, Chatzimanolis I, Jonsson L. Economic evaluation of agomelatine relative to other antidepressants for treatment of major depressive disorders in Greece. <i>BMC Health Services Research</i> 2013; 13:173.
<b>Martinotti 2012</b>	Martinotti G, Sepede G, Gambi F et al. Agomelatine versus venlafaxine XR in the treatment of anhedonia in major depressive disorder: a pilot study. <i>J Clin Psychopharmacol</i> 2012;32:487-91.
<b>Montgomery 2004</b>	Montgomery SA, Kennedy SH, Burrows GD, Lejoyeux M, Hindmarch I. Absence of discontinuation symptoms with agomelatine and occurrence of discontinuation symptoms with paroxetine: a randomized, double-blind, placebo-controlled discontinuation study. <i>Int Clin Psychopharmacol</i> . 2004;19(5):271-80.
<b>MZ Hiszpania 2008</b>	Working Group on the Management of Major Depression in Adults. Clinical Practice Guideline on the Management of Major Depression in Adults. Madrid: National Plan for the SHN of the MHCA. Axencia de Avaliacion de Tecnoloxias Sanitarias de Galicia (avalía-t) 2008. Clinical Practice Guidelines in the Spanish SHN. Avalia-t No. 2006/06
<b>NICE 2009</b>	National Institute for Health and Clinical Excellence. Depression in adults. The treatment and management of depression in adults. Issued: October 2009. NICE clinical guideline 90. <a href="http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12329/45888/45888.pdf">http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12329/45888/45888.pdf</a> [dostęp 11.03.2014]
<b>O'Leary 2011</b>	O'Leary BA, Hamann GB, Adena MA. Economic evaluation of agomelatine for major depressive disorder in Australia. <i>Value Health</i> 2011; 14(7):A293-A294.
<b>Obwieszczenie MZ z dnia 25.10.2013 r.</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r.
<b>Obwieszczenie MZ z dnia 01.03.2014 r.</b>	OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r.
<b>PBAC 2010</b>	Agomelatyna, tabletki, 25 mg, Valdoxan. Public Summary Document. Date of PBAC Consideration: November 2010. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee.
<b>PBAC 2011</b>	Agomelatyna, tabletki, 25 mg, Valdoxan. Public Summary Document. Date of PBAC Consideration: July 2011. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee.
<b>PBAC 2012</b>	Agomelatyna, tabletki, 25 mg, Valdoxan. Public Summary Document. Date of PBAC Consideration: March 2012. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee.
<b>Pompili 2013</b>	Pompili M, Serafini G, Innamorati M et al. Agomelatine, a novel intriguing antidepressant option enhancing neuroplasticity: A critical review. <i>World Journal of Biological Psychiatry</i> 2013;14:412-31.
<b>Revicki 1998</b>	Revicki DA, Wood M. Health state utilities for patients with depression. <i>J Affect Disord</i> . 1998;48:25-36.
<b>RK nr 3/2/18/2009</b>	Stanowisko nr 3/2/18/2009 z dnia 21 września 2009 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych chlorowodoru trazodonu o przedłużonym uwalnianiu (Trittico CR®) w leczeniu depresji
<b>RK nr 7/3/19/2009</b>	Stanowisko nr 7/3/19/2009 z dnia 19 października 2009 r. w sprawie finansowania duloksetyny (Cymbalta®) w leczeniu epizodów dużej depresji
<b>RK nr 61/19/2010</b>	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 61/19/2010 z dnia 7 września 2010 r. w sprawie zasadności finansowania preparatu citalopram (Citaxin®) w leczeniu epizodów dużej depresji oraz zaburzeń lękowych uogólnionych, w ramach wykazu leków refundowanych
<b>RK nr 1 /2012</b>	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 1/2012 z dnia 16 stycznia 2012 roku w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego Coaxil® (Tianeptyna) we wskazaniu: leczenie zespołów depresyjnych z wykazu świadczeń gwarantowanych
<b>RK nr 62/19/2010</b>	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 62/19/2010 z dnia 7 września 2010r. w sprawie zasadności zakwalifikowania leku duloksetyna (Cymbalta®) w leczeniu epizodów dużej depresji oraz w leczeniu zaburzeń lękowych uogólnionych, jako świadczenia gwarantowanego
<b>RK 8/02/2009</b>	Stanowisko nr 8/02/2009 z dnia 19 stycznia 2009 r. w sprawie finansowania chlorowodoru bupropionu (Welbutrin XR®) w leczeniu depresji typu MDD (major depression disorder)
<b>RK nr 30/11/2010</b>	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 30/11/2010 dnia 10 maja 2010 r. w sprawie zasadności zakwalifikowania leku escitalopram (Mozarin®) w leczeniu depresji, jako świadczenia gwarantowanego
<b>RP nr 5/2012</b>	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 5/2012 z dnia 27 lutego 2012 r. w zakresie zakwalifikowania/niezasadności zakwalifikowania leku Valdoxan (agomelatyna) we wskazaniu: „leczenie dużych epizodów depresyjnych”, jako świadczenia gwarantowanego
<b>Rybakowski 2011</b>	Rybakowski J, Dudek D, Jaracz J. Choroby afektywne. W: Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych. Red.: Jarema M. Via Medica, Gdańsk 2011.
<b>Shu 2013</b>	L. Shu L, Sulaiman AH, Huang YS, Fones Soon Leng C, Strijckmans Crutel V, Kim YS. Comparable efficacy and safety of 8 weeks treatment with agomelatine 25–50 mg or fluoxetine 20–40 mg in Asian out-patients with major depressive disorder. <i>Asian Journal of Psychiatry</i> . Received 26 February 2013; received in revised form 13 September 2013; accepted 22 September 2013. published online 28 October 2013. <a href="http://dx.doi.org/10.1016/j.ajp.2013.09.009">http://dx.doi.org/10.1016/j.ajp.2013.09.009</a>
<b>SMC 2009</b>	Agomelatine, 25 mg, tabletki (Valdoxan) (No.564/09). Scottish Medicines Consortium. 09 October 2009
<b>SMC 2010</b>	Agomelatyna, 25 mg, tabletki (Valdoxan) SMC No. (564/09). Scottish Medicines Consortium. 06 August 2010
<b>Singh 2012</b>	Singh SP, Singh V, Kar N. Efficacy of agomelatine in major depressive disorder: Meta-analysis and appraisal. <i>International Journal of Neuropsychopharmacology</i> 2012;15:417-28.
<b>Sobocki 2006</b>	Sobocki P, Ekman M, Agren H, Krakau I, Runeson B, Mårtensson B, Jönsson B. Resource use and costs associated with patients treated for depression in primary care. <i>Eur J Health Econ</i> . 2006 Dec 13.

<b>Soini 2009</b>	Soini EJ, Hallinen TA. Cost-utility of agomelatine, venlafaxine and placebo in the treatment of major depressive disorder (MDD) in Finland - economic modelling study using representative population data. Value Health 2009; 12(7):A359.
<b>Sullivan 2004</b>	Sullivan, P.W., et al., A comparison of the direct costs and cost effectiveness of serotonin reuptake inhibitors and associated adverse drug reactions. CNS Drugs, 2004. 18(13): p. 911-32.
<b>Tatar 2012</b>	Tatar M, Di baz N, Oral ET, Tan M. Cost-effectiveness of agomelatine in treatment of major depressive disorders in Turkey. Value Health 2012; 15(4):A88.
<b>Uchwała RK 1/1/2012</b>	Uchwała Rady Konsultacyjnej 1/1/2012 z dnia 16 stycznia 2012 r. w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego Coaxil (Tianeptyna) we wskazaniu: leczenie zespołów depresyjnych z wykazu świadczeń gwarantowanych
<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych z późn. zm. <a href="http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696">http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696</a>
<b>WFSBP 2013</b>	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.
<b>Wright 2008</b>	Wright P, Stern J, Phelan M. Psychiatria Sedno. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2008.
<b>Wrona 2011</b>	Wrona W, Hermanowski T, Golicki D, Jakubczyk M, Macioch T, Goszczyńska K, Wójcik R. [Cost of lost productivity in pharmacoeconomics analysis. Part I. A systematic review of the literature]. Przegl Epidemiol. 2011;65(1):147-52.

## 14. Załączniki

- Zal. 1. [redacted] Agomelatyna (Valdoxan®) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych. Analiza problemu decyzyjnego. [redacted]
- Zal. 2. [redacted] Agomelatyna (Valdoxan®) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych. Analiza kliniczna. [redacted]
- Zal. 3. [redacted] Agomelatyna (Valdoxan®) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych. Analiza ekonomiczna. [redacted]
- Zal. 4. [redacted] Agomelatyna (Valdoxan®) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych. Analiza wpływu na budżet. [redacted]
- Zal. 5. [redacted] Agomelatyna (Valdoxan®) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych. Analiza racjonalizacyjna. [redacted]
- Zal. 6. [redacted] Agomelatyna (Valdoxan®) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych. Odpowiedź na pismo nr MZ-PLR-460-20257-2/KB/14. [redacted]