

Rekomendacja nr 64/2017

z dnia 30 października 2017r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Brintellix, wortioksetyna, tab. pow., 10 mg, 28 tabl. , we wskazaniu: leczenie dużych epizodów depresyjnych u dorosłych, u których w leczeniu bieżącego epizodu (po okresie 6 tyg. leczenia) nie uzyskano poprawy mimo zastosowania zarówno leku z grupy SSRI, jak i leku z grupy SNRI

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Brintellix, wortioksetyna, tab. pow., 10 mg, 28 tabl., we wskazaniu: leczenie dużych epizodów depresyjnych u dorosłych, u których w leczeniu bieżącego epizodu (po okresie 6 tyg. leczenia) nie uzyskano poprawy mimo zastosowania zarówno leku z grupy SSRI, jak i leku z grupy SNRI.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, a także przedstawione dowody naukowe, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Brintellix.

Analiza kliniczna nie dostarcza pełnych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii medycznej. W ramach przeprowadzonego porównania pośredniego nie wykazano różnic istotnych statystycznie względem wybranych komparatorów w zakresie uzyskania remisji klinicznej. Należy przy tym zaznaczyć, że był to jedyny punkt końcowy oceniany w analizach, co znacząco ogranicza wnioskowanie o efektywności terapii w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Ponadto należy zaznaczyć, że w ramach bezpieczeństwa również brak jest szczegółowych danych, zaś ocena ta opierała się o odsetek pacjentów przerywających terapię z powodu działań niepożądanych. Istotnym ograniczeniem analizy jest także fakt, że włączone badania dotyczą populacji znacznie szerszej niż wnioskowana. Do badań włączano pacjentów po nieskuteczności wcześniejszej terapii z wykorzystaniem jednego leku przeciwdepresyjnego. Wnioskowane wskazanie natomiast zawęża populację do pacjentów po nieskuteczności 2 terapii z wykorzystaniem leków z grup SSRI i SNRI.

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona techniką kosztu-żyteczności, która w ocenie Agencji nie jest adekwatna w omawianym przypadku, gdyż wyniki analizy klinicznej nie wskazują na przewagę którejkolwiek z porównywanych interwencji. Niemniej jednak, jej wyniki wskazują, że terapia wortioksetyną jest terapia tańszą i skuteczniejszą.

Analiza wpływu na budżet wskazuje na zwiększone wydatki płatnika publicznego po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Brintellix. Niemniej jednak należy mieć na uwadze niepewności związane z oszacowaniem liczebności populacji docelowej. Wobec powyższego, zasadne jest, aby wnioskodawca zaproponował instrument podziału ryzyka, który pozwoli zabezpieczyć budżet płatnika przed niekontrolowanym zwiększeniem się populacji docelowej.

Należy także mieć na uwadze, że zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministerstwa Zdrowia obecnie na liście refundacyjnej znajduje się agomelatyna, która stanowić może komparator dla ocenianej technologii medycznej. Biorąc to pod uwagę konieczne jest przeprowadzenie powtórnej analizy dotyczącej zasadności finansowania leku Brintellix ze środków publicznych z uwzględnieniem aktualnej sytuacji refundacyjnej w kraju.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Brintellix, wortioksetyna, tab. pow., 10 mg, 28 tabl.: kod EAN: 5702157142187, cena zbytu netto [redacted] PLN,

we wskazaniu: leczenie dużych epizodów depresyjnych u dorosłych u których w leczeniu bieżącego epizodu (po okresie 6 tyg. leczenia) nie uzyskano poprawy mimo zastosowania zarówno leku z grupy SSRI (selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny,), jak i leku z grupy SNRI (inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny).

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę, z poziomem odpłatności dla pacjenta: 30%, w ramach nowej grupy limitowej. W ramach wniosku nie zaproponowano instrumentu dzielenia ryzyka.

Należy zaznaczyć, że dnia 18.06.2015 r. pismem PLR.4600.500.(5).2015/MKR MZ przekazało postanowienie o zawieszeniu postępowania w sprawie wniosku o objęcie refundacją leku BRINTELLIX na wniosek strony. Zawieszenie postępowania nastąpiło po publikacji analizy weryfikacyjnej nr AOTMiT-OT-4351-15/2015, a co za tym idzie wszystkie dane umieszczone w niniejszej rekomendacji są aktualne na dzień złożenia wniosku. Zaznaczyć przy tym trzeba, że podjęcie decyzji w sprawie finansowania wnioskowanej technologii medycznej powinno zostać poprzedzone aktualizacją analiz, ze względu na zmiany, które mogły nastąpić w okresie od 2015 roku.

Problem zdrowotny

Depresja jest zaburzeniem psychicznym, który charakteryzuje się smutkiem, utratą zainteresowania, poczuciem winy, niską samooceną, zaburzeniami snu i apetytu, uczuciem zmęczenia i osłabieniem koncentracji. Może mieć charakter długotrwały lub nawracający. Depresja wpływa na obniżenie zdolności pacjenta do działania w codziennym życiu, a w skrajnych przypadkach może prowadzić do samobójstwa.

Depresja jest chorobą bez jednoznacznej etiologii. Jako przyczyny jej powstawania wskazuje się najczęściej czynniki psychospołeczne, czynniki egzystencjonalne lub czynniki biologiczne. Wyróżnia się również szereg chorób, które mogą przyczynić się do rozwoju depresji (np. nowotwory, zaburzenia hormonalne, choroby układu sercowo-naczyniowego).

Depresja jest jednym z najczęściej występujących zaburzeń psychicznych. Według danych Światowej Organizacji Zdrowia cierpi na nią ok. 350 mln ludzi na świecie. Z danych GUS z 2009r. wynika, że w Polsce przewlekła depresja dotyczyła 786,9 tys. osób w wieku 20 lat, w tym 274,5 tys. mężczyzn i 512,4 tys. kobiet. Według danych Zakładu Psychiatrycznej Opieki Zdrowotnej Instytutu Psychiatrii i Neurologii, w 2009 roku liczba osób leczonych z epizodem depresyjnym w ramach opieki dziennej i zespołów lecznictwa środowiskowego wynosiła 2,2/100 000 ludności, zaś liczba osób leczonych ogółem i po raz pierwszy w ramach psychiatrycznej opieki całodobowej wynosiła 13,6/100 000 osób.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi w leczeniu dużych epizodów depresji zaleca się zarówno leki z grupy SSRI (selektywny inhibitor zwrotnego wychwytu serotoniny, ang. Selective

Serotonin Reuptake Inhibitor) oraz SNRI (inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny, ang. Serotonin norepinephrine reuptake inhibitors). Wytyczne nie preferują żadnej z ww. terapii pod kątem uzyskiwanych efektów. W przypadku braku efektów terapeutycznych wytyczne wskazują m.in. dodanie kolejnego leku, zmianę leku na leki z grupy trójpierścieniowych lub inhibitorów MAO. W wytycznych wskazuje się, że leczenie depresji ma zindywidualizowany schemat oraz istotnym elementem terapii jest psychoterapia.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 1 marca 2015r. do leków finansowanych ze środków publicznych w leczeniu depresji należą:

- amitryptylina, klomipramina - 183.0, „Leki przeciwdepresyjne – trójpierścieniowe”;
- fluoksetyna, fluwoksamina, paroksetyna, sertralina - 184.0, „Leki przeciwdepresyjne – inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny”;
- tianeptyna, trazodon, wenlafaksyna - 187.0, „Leki przeciwdepresyjne – inne”;
- mianseryna - 225.0, „Leki przeciwdepresyjne - mianseryna”;
- moklobemid - 227.0, „Leki przeciwdepresyjne - inhibitory MAO –moklobemid.

W ramach analiz wnioskodawca jako terapię opcjonalną do wnioskowanej wskazał wenlafaksynę, agomelatynę oraz sertralinę. Biorąc pod uwagę zapisy wytycznych klinicznych wybór komparatorów można uznać za zasadny. Należy mieć jednak na uwadze, że na dzień złożenia wniosku agomelatynę nie była lekiem refundowanym.

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2017r. . do leków finansowanych ze środków publicznych poza wskazanymi powyżej lekami do listy została dopisana agomelatyna, która stanowi komparator dla ocenianej technologii medycznej.

Opis wnioskowanego świadczenia

Wortiooksetyna jest substancją czynną, której mechanizm działania ma związek z bezpośrednim modulowaniem aktywności receptorów serotonergicznym oraz zahamowaniem aktywności przenośnika serotoniny.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) produkt leczniczy Brintellix jest wskazany w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych.

Wnioskowane wskazanie zostało zawężone względem rejestracyjnego w zakresie niepowodzenia wcześniejszego leczenia lekami z grupy SSRI, jak i leku z grupy SNRI.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca przedstawił analizę w 2 częściach. W pierwszej z nich wyszukiwanie zostało przeprowadzone dla szerokiej populacji docelowej, która jest znacznie szersza niż wnioskowana. W związku z tym skupiono się na porównaniu pośrednim przeprowadzonym przez wnioskodawcę w ramach drugiej części analiz.

Porównanie pośrednie wortioksetyny z wenlafaksyną, agomelatyną oraz sertralina przeprowadzono włączając do przeglądu 3 badania kliniczne z randomizacją:

- badanie REVIVE - wortioksetyna vs. agomelatyna
- badanie Kasper 2013 - agomelatyna vs. sertralina
- badanie STAR*D - sertralina vs. wenlafaksyna

Liczba pacjentów włączona do badań wynosiła 501, 313, 1439 osób., zaś okres obserwacji wynosił 6-14 tygodni. W badaniu REVIVE testowano hipotezę non-inferiority, natomiast w pozostałych badaniach nie podano informacji o testowanych hipotezach. Punktacja powyższych badań w skali Jadad wynosiła 3 i 5/5 punktów. W przypadku badania STAR*D odjęto punkty ze względu na brak podwójnego zaślepienia.

Skuteczność

W ramach przeprowadzonego porównania pośredniego oceniano odsetek pacjentów z uzyskaną remisją. W żadnym z porównań uzyskane wyniki nie były istotne statystycznie.

Bezpieczeństwo

W zakresie analizy bezpieczeństwa dla odsetka osób przerywających leczenie wskazano na istotną statystycznie przewagę wnioskowanej technologii nad sertralina i wenlafaksyną. Wśród osób przyjmujących wortioksetynę odsetek ten wynosił 5,9%, natomiast wśród pacjentów przyjmujących komparatory odpowiednio: 18% (sertralina) i 18,2% (wenlafaksyna).

Dla porównania wortioksetyna vs. agomelatyna wyniki badania REVIVE nie wskazały różnic istotnych statystycznie.

Według ChPL dla leku Brintellix u pacjentów przyjmujących wortioksetynę:

- bardzo często ($\geq 1/10$) występowały: nudności,
- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) występowały: zmniejszony apetyt, nietypowe sny, zwroty głowy, biegunka, zaparcie, wymioty, uogólniony świąd,
- niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): zaczerwienienie twarzy, nocne poty; częstość nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych): zespół serotoninowy.

Odnaleziono także komunikaty bezpieczeństwa na stronach:

- EMA/EudraVigilance - Zgodnie z danymi do maja 2015 roku odnotowano ogółem 228 doniesień o zdarzeniach niepożądanych dla produktu Brintellix. Lek Brintellix jest również objęty dodatkowym monitorowaniem.
- Na stronie FDA zidentyfikowano jedno ostrzeżenie. Podczas leczenia ciężkich epizodów depresji lekami przeciwdepresyjnymi m.in. wortioksetyną istnieje ryzyko wystąpienia jaskry z zamkniętym kątem przesączania.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- Badania włączone do porównania pośredniego dotyczyły populacji szerszej niż wnioskowana. Populacją w badaniach byli pacjenci, którzy wcześniej leczeni byli jednym lekiem. Wnioskowane wskazanie odnosi się natomiast do niepowodzenia leczenia lekiem z grupy SSRI, jak również lekiem z grupy SNRI.
- Ponadto należy mieć na uwadze, że porównanie pośrednie, ze względu na swój charakter również ogranicza wnioskowanie w danym zakresie.

- W odniesieniu do przeprowadzonego porównania pośredniego jako ograniczenie należy potraktować fakt, że badanie Kasper 2013 jest analizą post-hoc randomizowanego badania klinicznego w subpopulacji pacjentów wcześniej leczonych. Dodatkowo badanie to dotyczy populacji zdefiniowanej jako pacjenci, którzy stosowali leki przeciwdepresyjne w roku poprzedzającym włączenie do badania – oznacza to, że jest to populacja nieco szerszej określona niż w przypadku dwóch pozostałych badań (REVIVE i STAR*D). Również badanie STAR*D różni się pod kątem charakterystyki populacji wejściowej od badania REVIVE i Kasper 2013 m.in w zakresie wieku i oceny nasilenia depresji. .
- W ramach analizy klinicznej ograniczono się jedynie do oceny remisji choroby, która w badaniach była dokonywana przy użyciu odmiennych skal. W analizie bezpieczeństwa przedstawiono natomiast punkt końcowy dotyczący przerywania terapii w związku z działaniami niepożądanymi. Ocena tylko jednego punktu końcowego może utrudniać wnioskowanie w zakresie całościowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa leczenia.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany na 2017 rok próg opłacalności wynosi 130 002 zł (3 x 43 334 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Opracowanie ekonomiczne zostało przeprowadzone z wykorzystaniem analizy kosztu-użyteczności w rocznym horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej. Ze względu na użyty horyzont czasowy nie uwzględniono dyskontowania. W analizie uwzględniono koszty substancji czynnych, koszty stanów zdrowia (faza ostra i przewlekła) i koszty zdarzeń niepożądanych.

Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy wskazują, że wortioksetyna jest interwencją dominującą (tańszą i jednocześnie lepszą) w stosunku do wszystkich rozpatrywanych komparatorów. Wyniki są niezależne od przyjętej perspektywy.

Przeprowadzona analiza progowa wskazuje, że progowa cena zbytu netto wnioskowanego produktu leczniczego wynosi od 768 do 1563 PLN w zależności od porównania i przyjętej perspektywy.

W przeprowadzonej deterministycznej analizie wrażliwości wnioskodawcy zmianę z wniosków można zaobserwować w parametrze „różnica remisji po 8 tygodniach”, przy czym oszacowany wskaźnik ICUR

jest w każdym przypadku mniejszy od aktualnego progu użyteczności kosztowej. Probabilistyczna analiza wrażliwości potwierdziła stabilność wyników.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników analizy ekonomicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- Biorąc pod uwagę uzyskane wyniki analizy klinicznej, w której nie zanotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy ocenianymi technologiami wątpliwości budzi fakt wykorzystania w ocenie ekonomicznej techniki kosztu - użyteczności. Bardziej zasadnym rozwiązaniem byłoby zastosowanie techniki minimalizacji kosztów.
- Należy mieć na uwadze, że wskazane ograniczenia w ramach analizy klinicznej mają również zastosowanie w ramach analizy ekonomicznej. Głównym aspektem ograniczającym wnioskowanie na podstawie uzyskanych wyników jest, fakt, że model uwzględnia wyniki kliniczne dotyczące populacji szerszej niż wnioskowana oraz opiera się na jednym punkcie końcowym.

Na niepewność wyników analizy ekonomicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- Biorąc pod uwagę, że populację określoną w badaniach stanowili pacjenci po niepowodzeniu terapii z wykorzystaniem jednego leku, można również sądzić, że pacjenci, którzy kwalifikowani są do kolejnych linii leczenia (którzy mogą stanowić populacją docelową dla wortioksetyny) należą do grupy pacjentów bardziej opornych na leczenie, co może nasuwać wnioski o zmniejszaniu się skuteczności leczenia w kolejnych etapach. Zatem założenia przyjęte w modelu ekonomicznym mogą nie mieć odzwierciedlenia w rzeczywistych warunkach klinicznych.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844, z późn. zm)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej.

Analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych wskazujących na wyższość terapii wotrioksetyną nad dostępnymi refundowanymi komparatorami.

Maksymalna cena zbytu netto wotrioksetyny oszacowana zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej wynosi z perspektywy NFZ 8,24 PLN w porównaniu z sertralina. Analogiczna cena zbytu netto z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta) wynosi 9,41 PLN w porównaniu z sertralina.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Ocenę wpływu na system ochrony zdrowia dla wnioskowanego produktu leczniczego Brintellix przedstawiono w 2 letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Liczebność populacji docelowej została oszacowana na 4 147 i 8 294 w kolejnych latach finansowania. W ramach analizy uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne związane z zakupem leków.

Objęcie refundacją produktu leczniczego Brintellix w analizie podstawowej skutkowałoby zwiększeniem wydatków płatnika publicznego o ok. 3,96 mln PLN w 1 roku i ok. 7,92 mln. PLN w 2 roku.

W scenariuszu minimalnym (liczba pacjentów 2 294, 4 587) refundacja wortioksetyny spowoduje wzrost wydatków NFZ o ok. 1,91 mln PLN w 1 roku i ok. 3,91 mln. PLN w 2 roku.

W wariancie maksymalnym (liczba pacjentów 5 182, 10 364) refundacja wnioskowanej technologii spowoduje wzrost wydatków płatnika o ok. 6,61 mln. PLN w 1 roku i ok. 13,22 mln PLN w 2 roku.

Ograniczenia analizy

Na niepewność wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ:

- W ramach oszacowań wnioskodawca przyjął założenie dot. odsetka diagnozowanych pacjentów z dużą depresją (ang. Major Depression Disorder) na poziomie 50%, po konsultacji z jednym, niezidentyfikowanym ekspertem klinicznym. Należy zaznaczyć, że eksperci kliniczni poproszeni o opinię przez Agencję, wskazali, że odsetek diagnozowanych pacjentów może wynosić 18% i 70%. Biorąc pod uwagę niepewność tego parametru w kontekście rozbieżnych wskazań eksperckich, konieczne byłoby jego przetestowanie w ramach analizy wrażliwości.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Biorąc pod uwagę niepewności związane z analizą wpływu na budżet zasadne jest, aby wnioskodawca zaproponował instrument podziału ryzyka, który pozwoli zabezpieczyć budżet płatnika przed niekontrolowanym zwiększeniem się populacji docelowej.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Analiza racjonalizacyjna odnosi się do możliwości obniżenia limitu finansowania wynikającej z wprowadzenia na rynek tańszych odpowiedników dla trastuzumabu.

Analiza zakłada, że odpowiedniki dla trastuzumabu będą o 25% tańsze. Spowoduje to przejście rynku w całości przez odpowiedniki oraz uwolnienie ok. 72,6 mln PLN. Środki, które zostaną uwolnione wskutek zastosowania proponowanych rozwiązań, są wyższe niż oszacowany przez wnioskodawcę wzrost kosztów refundacji z perspektywy NFZ.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 9 rekomendacji klinicznych odnoszących się do leczenia depresji:

- Pużyński 2007
- Dudek 2007
- World Federation of Societies of Biological Psychiatry - WFSBP 2013
- American Psychiatric Association - APA 2010
- National Institute for Health and Care Excellence - NICE 2009
- Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments -CANMAT 2009
- American College of Physicians - ACP 2008
- Spanish Ministry of Health and Consumer Affairs - SHN 2008
- British Association for Psychopharmacology - BAP 2008

Z odnalezionych rekomendacji klinicznych żadna nie wymienia bezpośrednio wertioksetyny jako opcji terapeutycznej.

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

Odnaleziono 4 rekomendacje refundacyjne, z czego 2 były pozytywne (Zorginstituut Nederland, 2014, Haute Autorité de Santé 2015), 1 pozytywna warunkowa (Danish Health and Medicines Authority, 2014) i 1 negatywna (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 2014).

Australijska rekomendacja PBAC 2014 wskazuje na niejasne miejsce wertioksetyny w terapii depresji względem leków z grupy SSRI i SNRI. Natomiast rekomendacja Danish Health and Medicines Authority, 2014 rekomenduje stosowanie wertioksetyny jako leku II linii.

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

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 07.04.2015r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4611.500.(2).2015/MKR), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Brintellix, wertioksetyna, tab. pow., 10 mg, 28 tabl. kod EAN: 5702157142187, we wskazaniu: leczenie dużych epizodów depresyjnych u dorosłych u których w leczeniu bieżącego epizodu (po okresie 6 tyg. leczenia) nie uzyskano poprawy mimo zastosowania zarówno leku z grupy SSRI (selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny), jak i leku z grupy SNRI (inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny) na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm) po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 109/2017 z dnia 30 października 2017 roku w sprawie oceny leku Brintellix (wertioksetyna) kod EAN: 5702157142187, we wskazaniu: leczenie dużych epizodów depresyjnych u dorosłych, u których w leczeniu bieżącego epizodu (po okresie 6 tyg. leczenia) nie uzyskano poprawy mimo zastosowania zarówno leku z grupy SSRI, jak i leku z grupy SNRI

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr Stanowisko Rady Przejrzystości nr 109/2017 z dnia 30 października 2017 roku w sprawie oceny leku Brintellix (wortioksetyna) kod EAN: 5702157142187, we wskazaniu: leczenie dużych epizodów depresyjnych u dorosłych, u których w leczeniu bieżącego epizodu (po okresie 6 tyg. leczenia) nie uzyskano poprawy mimo zastosowania zarówno leku z grupy SSRI, jak i leku z grupy SNRI
2. Raport nr AOTMiT-OT-4351-15/2015 "Wniosek o objęcie refundacją leku Brintellix (wortioksetyna) we wskazaniu: leczenie dużych epizodów depresyjnych u dorosłych, u których w leczeniu bieżącego epizodu (po okresie 6 tyg. leczenia) nie uzyskano poprawy mimo zastosowania zarówno leku z grupy SSRI, jak i leku z grupy SNRI"