



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

---

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Brintellix (wortiooksetyna)  
we wskazaniu:**

**leczenie dużych epizodów depresyjnych u dorosłych,  
u których w leczeniu bieżącego epizodu nie uzyskano  
poprawy mimo zastosowania leku z grupy selektywnych  
inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI,  
ang. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors) lub z grupy  
inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny  
i noradrenaliny (SNRI, ang. Serotonin Norepinephrine  
Reuptake Inhibitors)**

**Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.4330.2.2019

Data ukończenia: 20 marca 2019 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm. ) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (ANPHARM Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne S.A.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (ANPHARM Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne S.A.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (ANPHARM Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne S.A.).

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

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

## Wykaz wybranych skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ADRs</b>	działania niepożądane (adverse drug reactions)
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (adverse events)
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CGI-I</b>	skala mierząca poprawę lub zmianę ciężkości objawów (Clinical Global Impression-Improvement)
<b>CGI-S</b>	mierzący ciężkość choroby (Clinical Global Impression-Severity)
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>CEA</b>	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
<b>CER</b>	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
<b>CUR</b>	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DDD</b>	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (defined daily dose)
<b>DFFS</b>	skala depresji i funkcjonowania w rodzinie (Depression and Family Functioning Scale)
<b>DSM-IV-TR</b>	kryteria diagnostyczne
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>EQ-5D</b>	kwestionariusz oceny stanu zdrowia (EuroQol-5D)
<b>FAS</b>	pełny zestaw danych
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAM-D</b>	skala depresji Hamiltona (17-item Hamilton Depression Rating Scale)
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HR</b>	iloraz hazardów (hazard ratio)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2018 r., poz. 1375, z późn. zm.)
<b>LY</b>	lata życia (life years)
<b>MADRS</b>	skala depresji Montgomery-Asberg (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale)
<b>MAOI</b>	inhibitory monoaminooksydazy (monoamine oxidase inhibitors)
<b>MD</b>	różnica średnich (mean difference)
<b>MDD</b>	duże zaburzenie depresyjne, duża depresja (Major Depression Disorder)
<b>mITT</b>	zmodyfikowana populacja pacjentów randomizowanych (modified intention to treat population)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)

<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
<b>OR</b>	iloraz szans (odds ratio)
<b>PHARMAC</b>	Pharmaceutical Management Agency
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PLC</b>	placebo
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PSUR</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
<b>QIDS-SR-16</b>	16-stopniowa szybka ocena objawów depresyjnych wg klinicysty
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	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., poz. 388)
<b>RB</b>	korzyść względna (relative benefit)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>RR</b>	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (standard deviation)
<b>SDS</b>	skala niepełnosprawności Sheehan (Sheehan Disability Scale)
<b>SE</b>	błąd standardowy (standard error)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>SSRI</b>	selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors)
<b>SNRI</b>	inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors)
<b>TCA</b>	trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (tricyclic antidepressants)
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa 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.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.)
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>WLQ</b>	Kwestionariusz Ograniczeń w Pracy
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>7</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>8</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	8
2.2. Kompletność dokumentacji .....	8
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>9</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	9
3.1.1. Informacje podstawowe .....	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	13
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	13
3.2. Problem zdrowotny .....	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	17
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	18
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	18
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	26
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	27
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	27
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>28</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	28
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	28
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	29
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	30
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	31
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	35
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	36
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	36
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	36
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	36
4.2.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	39
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	41
5. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	41

---

6.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	41
4.3.	Komentarz Agencji .....	43
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>44</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	44
5.1.2.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	44
5.1.3.	Dane wejściowe do modelu .....	46
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	48
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	48
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	50
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	50
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	51
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	52
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	52
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	52
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	52
5.4.	Komentarz Agencji .....	52
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>54</b>
6.2.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	54
6.2.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	54
6.2.2.	Dane wejściowe do modelu .....	55
6.3.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	56
6.4.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	57
6.4.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	58
6.4.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	58
6.4.3.	Obliczenia własne Agencji .....	59
6.5.	Komentarz Agencji .....	59
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>60</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>61</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>62</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>64</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>65</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>68</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>69</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>70</b>
<b>15.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>73</b>

## 1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 04.01.2019  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.4267.2018.2.KK

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
  - Brintellix (wortiooksetyna), 10 mg, tabletki powlekane, 28 tabl., EAN: 5702157142187
- Wnioskowane wskazanie:  
„Leczenie dużych epizodów depresyjnych (MDD, ang. Major Depression Disorder) u dorosłych, u których w leczeniu bieżącego epizodu nie uzyskano poprawy mimo zastosowania leku z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwyty serotoniny (SSRI, ang. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors) lub z grupy inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI, ang. Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors).”

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

- [REDACTED]

Deklarowany poziom odpłatności:

- [REDACTED]

Proponowana cena zbytu netto:

- [REDACTED]

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- [REDACTED]

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny:

H. Lundbeck A/S  
Ottliavej 9  
2500 Valby, Dania.

Wnioskodawca:

Lundbeck Poland Sp. z o.o.  
ul. Marszałkowska 142  
00-061 Warszawa, Polska.

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 04.01.2019, znak PLR.4600.4267.2018.2.KK (data wpływu do AOTMiT 04.01.2019), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1844, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Brintellix (wertioksetyna), 10 mg, tabletki powlekane, 28 tabl., EAN: 5702157142187, we wskazaniu „Leczenie dużych epizodów depresyjnych (MDD, ang. Major Depression Disorder) u dorosłych, u których w leczeniu bieżącego epizodu nie uzyskano poprawy mimo zastosowania leku z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI, ang. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors) lub z grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI, ang. Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors).”

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 24.01.2019, znak OT.4330.2.2019.TG.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 11.02.2019.

W związku z tym, że przesłane uzupełnienia nie były pełne, w dn. 25.02.2019 powtórnie wezwano wnioskodawcę do przedłożenia uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 11.03.2019.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Wertioksetyna (Brintellix) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych. Analiza problemu decyzyjnego. ██████████, Warszawa, 2018
- Wertioksetyna (Brintellix) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych. Analiza kliniczna. ██████████, Warszawa, 2018
- Wertioksetyna (Brintellix) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych. Analiza ekonomiczna. ██████████, Warszawa, 2018
- Wertioksetyna (Brintellix) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych. Analiza wpływu na budżet. ██████████, Warszawa, 2018
- Wertioksetyna (Brintellix) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych. Analiza racjonalizacyjna. ██████████, Warszawa, 2018

Analiza kliniczna i analiza ekonomiczna stanowiły Uzupełnienie do raportu HTA dla Brintellix zgodnie z uwagami AOTMiT (z dn. 11.02.2019 r., oraz z dn. 11.03.2019 r.). Informacje na temat spełnienia wymagań minimalnych zamieszczono w Rozdziale 12.



### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Brintellix, tabletki powlekane, 10 mg, 28 tabl., EAN: 5702157142187
<b>Kod ATC</b>	N06AX26
<b>Substancja czynna</b>	Vortioxetini hydrobromidum
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Leczenie dużych epizodów depresyjnych (MDD, ang. Major Depression Disorder) u dorosłych, u których w leczeniu bieżącego epizodu nie uzyskano poprawy mimo zastosowania leku z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI, ang. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors) lub z grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI, ang. Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors).
<b>Dawkowanie</b>	<p>Początkowa, zalecana dawka produktu leczniczego Brintellix wynosi 10 mg wortioksetyny raz na dobę u dorosłych w wieku poniżej 65 lat.</p> <p>W zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta na leczenie, dawkę tę można zwiększyć maksymalnie do 20 mg wortioksetyny raz na dobę lub zmniejszyć do minimalnej dawki 5 mg wortioksetyny raz na dobę.</p> <p>Po ustąpieniu objawów depresji zaleca się kontynuowanie leczenia co najmniej przez 6 miesięcy dla utrwalenia odpowiedzi przeciwdepresyjnej.</p> <p><u>Przerwanie leczenia</u></p> <p>Pacjenci leczeni produktem leczniczym Brintellix mogą przerwać przyjmowanie tego produktu leczniczego w sposób nagły, bez konieczności stopniowego zmniejszania dawki.</p> <p><u>Szczególne populacje pacjentów</u></p> <p><i>Pacjenci w podeszłym wieku</i></p> <p>U pacjentów w wieku <math>\geq 65</math> lat należy zawsze stosować, jako dawkę początkową, najmniejszą skuteczną dawkę - 5 mg wortioksetyny raz na dobę. Należy zachować ostrożność lecząc pacjentów w wieku <math>\geq 65</math> lat dawkami większymi niż 10 mg wortioksetyny raz na dobę, ze względu na ograniczone dane dla tej grupy chorych.</p> <p><i>Inhibitory cytochromu P450</i></p> <p>W zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta na leczenie można rozważyć zastosowanie mniejszej dawki wortioksetyny, jeśli do leczenia zostanie dołączony silny inhibitor CYP2D6 (np. bupropion, chinidyna, fluoksetyna, paroksetyna).</p> <p><i>Induktory cytochromu P450</i></p> <p>W zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta na leczenie można rozważyć dostosowanie dawki wortioksetyny, jeśli do leczenia zostanie dołączony induktor cytochromu P450 o szerokim zakresie działania (np. ryfampicyna, karbamazepina, fenytoina).</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Brintellix u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie ma dostępnych danych.</p>
<b>Droga podania</b>	Doustna
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>Uważa się, że mechanizm działania wortioksetyny ma związek z jej bezpośrednim modulowaniem aktywności receptorów serotoninerdycznych oraz zahamowaniem aktywności przekaźnika serotoniny (5-HT). Dane niekliniczne wskazują, że wortioksetyna jest antagonistą receptorów 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>7</sub> i 5-HT<sub>1D</sub>, częściowym agonistą receptora 5-HT<sub>1B</sub>, agonistą receptora 5-HT<sub>1A</sub> oraz inhibitorem transportera 5-HT, prowadząc do modulacji neuroprzekaznictwa w kilku układach, w tym głównie w układzie serotoniny, ale prawdopodobnie także noradrenaliny, dopaminy, histaminy, acetylocholin, GABA i glutaminianu. Uważa się, że ta wieloraka aktywność wortioksetyny jest odpowiedzialna za jej działanie przeciwdepresyjne i anksjolityczne oraz za poprawę funkcji poznawczych, uczenia się i pamięci obserwowaną pod wpływem wortioksetyny w badaniach na zwierzętach. Jednak dokładny udział poszczególnych docelowych miejsc jej działania w obserwowanym profilu farmakodynamicznym pozostaje niejasny i należy zachować ostrożność ekstrapolując wyniki uzyskane w badaniach na zwierzętach bezpośrednio na ludzi.</p> <p>U ludzi przeprowadzono dwa badania z zastosowaniem pozytonowej emisyjnej tomografii komputerowej (PET) i ligandów transportera 5-HT (<sup>11</sup>C-MADAM lub <sup>11</sup>C-DASB), w celu ilościowego określenia stopnia zajęcia transportera 5-HT w mózgu po podaniu dawek różnej wielkości. Średnie zajęcie transportera 5-HT w jądrach szwu wyniosło około 50% po podaniu dawki 5 mg/dobę, 65% po podaniu dawki 10 mg/dobę i wzrosło do ponad 80% po podaniu dawki 20 mg/dobę.</p>

Źródło: ChPL Brintellix

Oprócz wnioskowanych opakowań produktu leczniczego Brintellix dopuszczone do obrotu są również inne opakowania tego produktu:

- Dla dawki 5 mg: 14 tabl., Rp, nrEU: EU/1/13/891/001; 28 tabl., Rp, nrEU: EU/1/13/891/002 ; 56 tabl. (56 x 1), Rp, nrEU: EU/1/13/891/003 ; 98 tabl., Rp, nrEU: EU/1/13/891/037; 98 tabl. (98 x 1), Rp, nrEU: EU/1/13/891/004; 100 tabl., Rp, nrEU: EU/1/13/891/006; 126 tabl., Rp, nrEU: EU/1/13/891/038; 200 tabl., Rp, nrEU: EU/1/13/891/007; 490 tabl., Rp, nrEU: EU/1/13/891/005
- Dla dawki 10 mg: 7 tabl., 5702157142279, Rp, nrEU: EU/1/13/891/008; 14 tabl., Rp, nrEU: EU/1/13/891/009; 56 tabl. (56 x 1), Rp, nrEU: EU/1/13/891/013; 56 tabl., Rp, nrEU: EU/1/13/891/011 ; 98 tabl. (98 x 1), Rp, nrEU: EU/1/13/891/014 ; 98 tabl., Rp, nrEU: EU/1/13/891/012 ; 100 tabl., Rp, nrEU: EU/1/13/891/016 ; 126 tabl., Rp, nrEU: EU/1/13/891/039 ; 200 tabl., Rp, nrEU: EU/1/13/891/017 ; 490 tabl., Rp, nrEU: EU/1/13/891/015
- Dla dawki 15 mg: 14 tabl., Rp, nrEU: EU/1/13/891/018 ; 28 tabl., Rp, nrEU: EU/1/13/891/019 ; 56 tabl. (56 x 1), Rp, nrEU: EU/1/13/891/022 ; 56 tabl., Rp, nrEU: EU/1/13/891/020 ; 98 tabl., Rp, nrEU: EU/1/13/891/021 ; 98 tabl. (98 x 1), Rp, nrEU: EU/1/13/891/023 ; 100 tabl., Rp, nrEU: EU/1/13/891/025 ; 200 tabl., Rp, nrEU: EU/1/13/891/026 ; 490 tabl., Rp, nrEU: EU/1/13/891/024
- Dla dawki 20 mg: 14 tabl., Rp, nrEU: EU/1/13/891/027 ; 28 tabl., Rp, nrEU: EU/1/13/891/028 ; 56 tabl. (56 x 1), Rp, nrEU: EU/1/13/891/031 ; 56 tabl., Rp, nrEU: EU/1/13/891/029 ; 98 tabl. (98 x 1), Rp, nrEU: EU/1/13/891/032 ; 98 tabl., Rp, nrEU: EU/1/13/891/030 ; 100 tabl., Rp, nrEU: EU/1/13/891/034 ; 126 tabl., Rp, nrEU: EU/1/13/891/040 ; 200 tabl., Rp, nrEU: EU/1/13/891/036 ; 490 tabl., Rp, nrEU: EU/1/13/891/033 ; 1 butelka 15 ml, Rp, nrEU: EU/1/13/891/036 (krople doustne, roztwór, 20mg/ml)

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	18 grudzień 2013, EMA
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Leczenie dużych epizodów depresyjnych u dorosłych.
<b>Status leku sierocego</b>	NIE
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania Podmiot odpowiedzialny zobowiązany jest do przedkładania okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania produktu Brintellix (wymagania określono w wykazie unijnych dat referencyjnych, o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE ze wszelkimi późniejszymi zmianami i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków).

Źródło: ChPL Brintellix

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

W 2017 roku produkt leczniczy Brintellix był oceniany w Agencji w ramach wniosku o objęcie refundacją (dostęp w aptece na receptę, we wskazaniu określonym stanem klinicznym). Zarówno Stanowisko Rady przejrzystości jak i Rekomendacja Prezesa były negatywne. Uzasadnieniem było to, że przedstawiona analiza budziła szereg wątpliwości, m.in.: we wniosku wnioskodawca przedstawił analizę kliniczną i analizę ekonomiczną dla populacji niezgodnej z wnioskowaną – analizy wnioskodawcy dotyczą II linii leczenia, analizę wpływu na budżet przedstawił dla populacji zgodnej z wnioskowaną; uzasadnienie doboru komparatorów wskazuje, że proces doboru następował post-hoc; brak istotności porównania pośredniego wortioksetyny z komparatorami w zakresie remisji.

Dotychczas w leczeniu depresji w Agencji oceniano 8 substancji czynnych: wortioksetynę, agomelatynę, tianeptynę, duloksetynę, escytalopram, citalopram, chlorowoderek trazodonu, chlorowoderek bupropionu.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<b>Wortiooksetyna</b>	
<b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 109/2017 z dnia 30 października 2017 r.</b>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Brintellix (wortiooksetyna), tabletki powlekane, 10mg, 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, jak i leku z grupy SNRI.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Wnioskowane przez podmiot wskazanie leczenia dużych epizodów depresyjnych u dorosłych, u których w leczeniu bieżącego epizodu (po okresie 6 tyg. leczenia) nie uzyskano poprawy mimo zastosowania zarówno leku z grupy SSRI, jak i leku z grupy SNRI to w opinii Agencji III linia leczenia. Natomiast we wniosku wnioskodawca przedstawił analizę kliniczną i analizę ekonomiczną dla populacji niezgodnej z wnioskowaną – analizy wnioskodawcy dotyczą II linii leczenia, analizę wpływu na budżet przedstawił dla populacji zgodnej z wnioskowaną. Lek miałby być dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, poziomem odpłatności 30%, w ramach nowej grupy limitowej. Wnioskodawca nie zaproponował RSS.</p> <p>Przedstawiona analiza budzi szereg wątpliwości jak wskazanie okresu 6 tygodni leczenia, zapis jest niejednoznaczny, gdyż może sugerować dwa sposoby interpretacji tj. 6 tygodni na dwa leki łącznie lub po 6 tygodni na każdy lek osobno. W świetle obowiązujących wytycznych adekwatna terapia lekiem przeciwdepresyjnym powinna trwać około 6-8 tygodni. W przypadku braku wystąpienia remisji dokonuje się modyfikacji leczenia.</p> <p>Wątpliwości budzić może uzasadnienie doboru komparatorów polegające na uwzględnieniu takich komparatorów, dla których odnaleziono badania kliniczne bezpośrednio porównujące je z wortiooksetyną, co wskazuje, że proces doboru nastąpił post-hoc. Wyniki porównania pośredniego wortiooksetyny z komparatorami dotyczącego odsetka pacjentów z remisją niebyły istotne statystycznie.</p> <p>Mając na uwadze niezgodność populacji wnioskowanej i populacji uwzględnionej w modelu, wyniki analizy ekonomicznej nie mogą stanowić podstawy do oceny efektywności kosztowej wortiooksetyny.</p>
<b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 64/2017 z dnia 30 października 2017 r.</b>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Brintellix, wortiooksetyna, tabl. 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.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, a także przedstawione dowody naukowe, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Brintellix.</p>

Tabela 4. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanego wskazania

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<b>Agomelatyna</b>	
<b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 110/2014 z dnia 31 marca 2014 r.</b>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Valdoxan (agomelatinum), tabl. powl., 25 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909990686568 we wskazaniu: leczenie dużych epizodów depresyjnych u dorosłych z widocznymi w obrazie klinicznym objawami zaburzeń snu lub lęku lub anhedonii we wspólnej grupie limitowej z wenlafaksyną (inne leki przeciwdepresyjne) z odpłatnością 30%.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Dostępne wyniki badań umiarkowanej i wysokiej jakości wskazują, że agomelatyna jest środkiem o porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwie w leczeniu epizodu depresji w stosunku do aktualnie stosowanych leków pierwszego rzutu z grupy SSRI oraz SNRI. Profil działań niepożądanych wskazuje na wysokie bezpieczeństwo leku jednakże należy zauważyć niedawne doniesienia o hepatotoksycznym wpływie leku, co znalazło odzwierciedlenie w aktualizacji druków informacyjnych. Analiza ekonomiczna wykazała, że agomelatyna jest terapią dominującą nad komparatorami. Zdaniem ekspertów klinicznych agomelatyna jest lekiem przeciwdepresyjnym, który w pewnej populacji chorych z epizodem dużej depresji, z obecnością zaburzeń snu, lęku lub anhedonii może stanowić opcję terapeutyczną. W związku z faktem, iż w badaniach klinicznych wykazano porównywalną skuteczność agomelatyny ze standardowo stosowanymi środkami, to pomimo odmiennego mechanizmu działania, zasadne wydaje się umieszczenie jej we wspólnej grupie limitowej z wenlafaksyną.</p>
<b>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 104/2014 z dnia 31 marca 2014 r.</b>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Valdoxan, agomelatinum, tabl. powl., 25 mg, 28 tabl., we wskazaniu: leczenie dużych epizodów depresyjnych u dorosłych z widocznymi w obrazie klinicznym objawami zaburzeń snu lub lęku lub anhedonii.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Valdoxan (agomelatinum), tabl. powl., 25 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909990686568 we wskazaniu: leczenie dużych epizodów depresyjnych u dorosłych z widocznymi w obrazie klinicznym objawami zaburzeń snu lub lęku lub anhedonii.</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p><b>Stanowisko Rady przejrzystości nr 5/2012 z dn. 27 lutego 2012 r.</b></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 stanowiska:</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>
<b>Tianeptyna</b>	
<p><b>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 1/2012 z dnia 16 stycznia 2012 r</b></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 stanowiska:</u></p> <p>Z uwagi na odmienny mechanizm działania w porównaniu z innymi refundowanymi lekami przeciwdepresyjnymi, udowodnioną skuteczność i względne bezpieczeństwo stosowania preparatu Coaxil, Rada rekomenduje pozostawienie leku w wykazie świadczeń gwarantowanych w leczeniu zespołów depresyjnych.</p>
<b>Duloksetyna</b>	
<p><b>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 62/19/2010 z dnia 7 września 2010 r.</b></p>	<p>Rada Konsultacyjna uznaje za niezasadne zakwalifikowanie leku Cymbalta (duloxetine hydrochloride) w leczeniu epizodów dużej depresji oraz zaburzeń lękowych uogólnionych, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>W porównaniu do poprzedniego wniosku, nie przedstawiono nowych, przekonujących danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania duloksetyny w leczeniu depresji, natomiast w leczeniu zaburzeń lękowych, duloksetyna nie jest skuteczniejsza od stosowanych obecnie leków. Wobec powyższych danych, Rada nie widzi zasadności finansowania duloksetyny ze środków publicznych.</p>
<p><b>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 7/3/19/2009 z dnia 19 października 2009 r.</b></p>	<p>Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych duloksetyny (Cymbalta) w leczeniu epizodów dużej depresji, w ramach wykazu leków refundowanych.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Efektywność kliniczna duloksetyny nie różni się w sposób istotny od innych leków przeciwdepresyjnych, jej stosowanie związane jest ze znaczącym ryzykiem poważnych działań niepożądanych, a postulowany dodatkowy efekt przeciwlękowy i przeciwbólowy leku nie znalazł potwierdzenia w przedstawionych analizach. Biorąc pod uwagę powyższe argumenty oraz nieuwzględnienie we wniosku wszystkich zarejestrowanych dla tego leku wskazań, Rada Konsultacyjna nie rekomenduje finansowania duloksetyny ze środków publicznych.</p>
<b>Escitalopram</b>	
<p><b>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 30/11/2010 dnia 10 maja 2010 r.</b></p>	<p>Rada Konsultacyjna uznaje za niezasadne zakwalifikowanie leku escitalopram (Mozarin), tabletki powlekane w leczeniu epizodów dużej depresji jako świadczenia gwarantowanego, finansowanego w ramach wykazu leków refundowanych.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Nie przedstawiono wiarygodnych danych wskazujących na przewagę escitalopramu nad innymi powszechnie stosowanymi lekami z tej grupy, np. sertralina, w zakresie efektywności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania. Ponadto, nie przedstawiono danych dotyczących porównania escitalopramu do placebo, wobec czego Rada nie znalazła podstaw do zakwalifikowania produktu leczniczego escitalopram (Mozarin), kolejnego leku stosowanego w leczeniu depresji, jako świadczenia gwarantowanego.</p>
<b>Citalopram</b>	
<p><b>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 61/19/2010 z dnia 7 września 2010 r.</b></p>	<p>Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych leku Citaxin (citalopram) w leczeniu epizodów dużej depresji oraz zaburzeń lękowych uogólnionych, w ramach wykazu leków refundowanych.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Zdaniem Rady, citalopram jest kolejnym lekiem antydepresyjnym, który nie wyróżnia się pozytywnie na tle innych leków z tej grupy, wobec czego nie wnosi nowej jakości do leczenia i nie ma podstaw do finansowania go ze środków publicznych.</p>
<b>Chlorowodorek trazodonu</b>	
<p><b>Stanowisko nr 3/2/18/2009 z dnia 21 września 2009 r.</b></p>	<p>Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych chlorowodoru trazodonu o przedłużonym uwalnianiu (Trittico CR) w leczeniu depresji, w ramach wykazu leków refundowanych w chorobach przewlekłych – choroby psychiczne i upośledzenia umysłowe, z 30% odpłatnością i ceną ustaloną na poziomie najtańszego leku w grupie inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI).</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Trazodon o przedłużonym uwalnianiu (CR) wykazuje porównywalną skuteczność ze zwykłym trazodonem w leczeniu depresji i akceptowalny profil bezpieczeństwa. Wykazano wyższą skutecznością trazodonu i trazodonu CR wobec placebo oraz brak istotnych różnic pod względem skuteczności z innymi analizowanymi lekami przeciwdepresyjnymi, w tym inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI). Zgodnie ze stanowiskiem ekspertów, trazodon CR stanowiłby cenne uzupełnienie grupy leków przeciwdepresyjnych. Lek ten powinien więc być dostępny na takich samych zasadach, jak inne leki grupy SSRI.</p>
<b>Chlorowodorek bupropionu</b>	

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p><b>Stanowisko nr 8/02/2009 z dnia 19 stycznia 2009 r.</b></p>	<p>Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych chlorowodoru bupropionu (Wellbutrin XR) w leczeniu depresji typu MDD (major depressive disorder).</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>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>

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 5. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	[redacted]
Poziom odpłatności	[redacted]
Grupa limitowa	[redacted]
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

#### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 6. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie dużych epizodów depresyjnych (MDD, ang. Major Depression Disorder) u dorosłych, u których w leczeniu bieżącego epizodu nie uzyskano poprawy mimo zastosowania leku z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwyty serotoniny (SSRI, ang. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors) lub z grupy inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI, ang. Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors).
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Nie dotyczy

#### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

##### Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie: leczenie dużych epizodów depresyjnych u dorosłych, u których w leczeniu bieżącego epizodu nie uzyskano poprawy mimo zastosowania leku z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwyty serotoniny lub z grupy inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny, jest zawężone w stosunku do wskazania rejestracyjnego, tj. leczenie dużych epizodów depresyjnych u dorosłych. W opinii Analityków Agencji treść wskazania jest zgodna z przedłożonymi przez wnioskodawcę analizami.

##### Grupa limitowa

Wnioskodawca założył, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu leku Brintellix refundacją będzie on finansowany [redacted]



### Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Brintellix,

. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do przyjętych poziomów odpłatności za lek.

### Instrument dzielenia ryzyka

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

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: AOTMiT-OT-4350-15/2015]

### 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: AOTMiT-OT-4350-15/2015]

### Klasyfikacja

Wg klasyfikacji ICD-10:

- F32 Epizod depresyjny
  - F32.0 Epizod depresji łagodny
  - F32.1 Epizod depresji umiarkowany
  - F32.2 Epizod depresji ciężki, bez objawów psychotycznych
  - F32.3 Epizod ciężkiej depresji z objawami psychotycznymi
  - 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 psychotycznych
  - F33.3 Zaburzenia depresyjne nawracające, obecnie – ciężka depresja z objawami psychotycznymi
  - 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 uwzględnić
  - Nasilenie (łagodne, umiarkowane, ciężkie z objawami psychotycznymi)
  - 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: AOTMiT-OT-4350-15/2015]

### **Epidemiologia**

Rozpowszechnienie epizodu depresji waha się od 4 do 7% w populacji ogólnej. Na dolegliwości depresyjne skarży się 30% pacjentów, jednak dużą depresję stwierdza się co najwyżej u 10% tej grupy. Osiągnięcie remisji objawowej i funkcjonalnej po monoterapii lekiem przeciwdepresyjnym udaje się osiągnąć zaledwie u 25-35% chorych.

[Źródło: AOTMiT-OT-4350-15/2015, Dudek 2015]

### **Obraz kliniczny**

Głównym objawem depresji jest utrzymujący się, wszechobecny obniżony nastrój i/lub anhedonia. Na pełny obraz składa się wiele innych charakterystycznych objawów, które mogą być podzielone ze względu na cechy behawioralne, emocjonalne, poznawcze i biologiczne. Depresja o ciężkim nasileniu często wiąże się z występowaniem objawów psychotycznych.

#### Objawy behawioralne:

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

#### Objawy emocjonalne:

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

#### Funkcje poznawcze:

**Tok myślenia:**

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

**Treść myślenia:**

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

**Objawy biologiczne**

- Okołodobowe wahania nastroju (zazwyczaj gorsze samopoczucie rano).
- Problemy ze snem: najbardziej typowe jest wczesne wybudzanie się, ale występują również problemy z zaśnięciem oraz płytki, niespokojny sen.
- Zmniejszony apetyt.
- Utrata masy ciała (wg DSM-IV istotne jest 5% zmniejszenie masy ciała).
- Zmniejszenie libido.
- Zmęczenie i ogólne znużenie (anergia).
- Zaparcia.
- Zaburzenie miesiączkowania.

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

**Objawy 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: AOTMiT-OT-4350-15/2015]

**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 monoaminooksydazy typu A (moklobemid), inne leki (mirtazapina – antagonist presynaptycznych receptorów noradrenergicznych  $\alpha_2$  oraz serotoninergicznych 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, dotiepina, 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 monoaminooksydazy (izokarboksazyd, fenelzyna, tranilcypromina)
- Fizyczne metody leczenia: terapia elektrowstrząsowa, deprywacja 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: AOTMiT-OT-4350-15/2015]

### 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: AOTMiT-OT-4350-15/2015]

## 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Analicy Agencji zwrócili się do ekspertów klinicznych z prośbą o oszacowanie populacji docelowej. Otrzymano 3 odpowiedzi, przy czym opinia jednego z ekspertów nie została dopuszczona do oceny. W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie informacji.

Tabela 7. Oszacowania liczebności populacji wg ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję

Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło
<b>Dr hab. n. med. Hanna Karakuła-Juchnowicz</b> - Konsultant Wojewódzki w dz. psychiatrii			
Duża rozpiętość danych: od 337 000 (A) do 945 000 (B)	Brak dostępu do danych	Ok. 10% (C)	A – <a href="http://www.mpz.mz.gov.pl/wp-content/uploads/sites/4/2018/05/zaburzenia_psychiczne_20180531.pdf">http://www.mpz.mz.gov.pl/wp-content/uploads/sites/4/2018/05/zaburzenia_psychiczne_20180531.pdf</a> B – Zgodnie z badaniem EZOP 2015 rozpowszechnienie depresji w Polsce sięga 3,0%, 95% CI = (2,7; 3,3) w populacji dorosłych osób. Wg danych GUS 2017 osób dorosłych na dzień 21.12.2017 r. było 31 512 906. Tym samym populację osób, u których występuje duża depresja szacuje się na ok. 9445 000 C – szacunki własne
<b>Prof. dr hab. med. Janusz Rybakowski</b> - Konsultant Wojewódzki w dz. psychiatrii			
Ok. 500 000	Ok. 70 000	Ok. 10%	Szacunki własne

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- National Institute for Health and Care Excellence, (<https://www.nice.org.uk/guidance>);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk>);
- Medscape, (<http://emedicine.medscape.com/>);
- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Agency for Health Research and Quality, (<http://www.ahrq.gov/research/findings/evidence-based-reports/search.html>);
- Trip DataBase, ([www.tripdatabase.com](http://www.tripdatabase.com))
- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- New Zealand Guidelines Group, (<https://www.health.govt.nz/>);
- Strony internetowe instytutów i towarzystw naukowych, m.in.: Polskie Towarzystwo Psychiatryczne (<http://www.psychiatria.org.pl/>), European Psychiatric Association (<https://www.europsy.net/>), American Psychiatric Association (<https://www.psychiatry.org/>), World Federation of Societies of Biological Psychiatry (<https://www.wfsbp.org/home/>), British Association for Psychopharmacology (<https://www.bap.org.uk/guidelines>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dn. 18.02.2019, wyszukiwano wytycznych publikowanych po 2013 roku ze względu na datę dopuszczenia do obrotu dla leku Brintellix (18.12.2013, EMA). Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>NHS 2018</b> (Wielka Brytania)</p>	<p><u>Wytyczne wyboru i selekcji leków przeciwdepresyjnych w leczeniu depresji.</u> Leczenie farmakologiczne depresji u dorosłych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pierwsza linia: citalopram, fluoksetyna, sertralina.</li> <li>• Druga linia: alternatywny SSRI lub wanlafaksyna lub mirtazapina.</li> <li>• Trzecia linia: alternatywny lek drugiej linii, można rozważyć <b>wertioksetynę</b>, lub inne leki (MAOI, TCA).</li> <li>• Dalsze leczenie: należy rozważyć zastosowanie dwóch różnych leków przeciwdepresyjnych, lub augmentację lekiem przeciwpsychotycznym lub litem, zachowując odpowiedni monitoring stanu zdrowia pacjenta</li> </ul> <p>Ponadto, wytyczne opisują, że lekarze rodzinni mogą rozpocząć leczenie wertioksetyną w momencie uzyskania porady specjalisty od psychiatry konsultanta HPFT. NICE zaleca, aby wertioksetyna była opcją w leczeniu dużej depresji u dorosłych bez adekwatnej odpowiedzi na dwa leki przeciwdepresyjne. Jednocześnie NICE wskazuje, że brak jest przekonujących dowodów na to, że wertioksetyna jest bardziej lub mniej skuteczna niż inne leki przeciwdepresyjne.</p> <p><u>Siła zaleceń:</u> brak informacji. <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji.</p>
<p><b>Stanowisko PTP 2018</b> (Polska)</p>	<p><u>Stanowisko ekspertów dotyczące efektywności zastosowania wertioksetyny w leczeniu zaburzeń depresyjnych</u> Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego wskazuje, że depresja, mimo dostępnego leczenia, jest wciąż bardzo poważnym problemem w Polsce, głównie ze względu na duże rozpowszechnienie oraz koszty społeczne i ekonomiczne depresji, które przekroczyły już kwotę miliarda PLN. Skuteczność leczenia dostępnego w Polsce jest wciąż niezadawalająca, ok 30-40% pacjentów otrzymujących aktywne leczenie nie spełnia kryteriów odpowiedzi, natomiast 50-80% nie osiąga remisji. Wg stanowiska PTP, <b>wertioksetyna</b> ze względu na unikalny mechanizm działania, skuteczność krótko- i długoterminową, dobrą tolerancję przez chorych oraz poprawę funkcji poznawczych w depresji, powinna być szerzej dostępna dla chorych wymagających leczenia przeciwdepresyjnego. Ma to szczególnie dotyczyć grupy pacjentów uprzednio leczonych lekami z grupy SSRI lub SNRI, u których nie uzyskano powrotu do stanu pełnego zdrowia i prawidłowego funkcjonowania. Ze względu na argumentację powyżej, PTP rekomenduje umieszczenie wertioksetyny na liście leków refundowanych.</p> <p><u>Siła zaleceń:</u> brak informacji. <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji.</p>
<p><b>PTP/PTMR/KLR 2017</b> (Polska)</p>	<p><u>Wytyczne wrocławskiego wydziału Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego, Polskiego Stowarzyszenia Medycyny Rodzinnej i Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce dla diagnozy i leczenia zaburzeń depresyjnych w podstawowej opiece zdrowotnej.</u> W farmakoterapii epizodów depresyjnych SSRI są lekami z wyboru, należy rozważyć również terapię kognitywno-behavioralną. Po rozpoczęciu farmakoterapii braku poprawy w ocenie po 2-4-6- tygodniach, w pierwszej kolejności zaleca się zwiększenie dawki, i ponowną ocenę po 2 tygodniach. Jeśli w dalszym ciągu nie ma poprawy, wytyczne proponują zmianę na lek o podwójnym, lub przypuszczalnie podwójnym działaniu (wenlafaksyna/<b>wertioksetyna</b>/ duloksetyna) lub NDRI (bupropion). Należy przeprowadzić ocenę efektywności leczenia po 2-4-6 tygodniach, i jeśli tolerancja jest dobra zwiększyć dawkę leku.</p> <p><u>Siła zaleceń:</u> brak informacji. <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji.</p>
<p><b>VADoD 2016</b> (Stany Zjednoczone)</p>	<p><u>Wytyczne praktyki klinicznej leczenia MDD</u> U pacjentów, u których obecna jest częściowa lub brak odpowiedzi na początkową monoterapię (największą możliwą dawką) po przynajmniej czterech do sześciu tygodniach leczenia, rekomendowane jest przelączenie na inną monoterapię (psycho- lub farmakoterapię) lub rozszerzenie terapii o inną farmakoterapię lub psychoterapię [siła rekomendacji: mocna; kategoria rek.: przegląd, nowa - zamieniona]. Wśród leków przeciwdepresyjnych wymieniana jest <b>wertioksetyna</b> (nie określono linii leczenia).</p> <p><u>Kategoria rekomendacji:</u> Przegląd - rekomendacja nowa – zamieniona: rekomendacja z poprzednich wytycznych, która została przeniesiona na nowe wytyczne, lecz zmieniona po przeglądzie dowodów naukowych <u>Konflikt interesów:</u> w procesie przygotowania wytycznych uczestniczyły osoby z potencjalnym konfliktem interesów.</p>

<b>CANMAT 2016 (Kanada)</b>	<b>Wytyczne kliniczne leczenia farmakologicznego dorosłych z MDD</b>	
	Leki przeciwdepresyjne w podziale na linie leczenia	
	I linia [1]	Agomelatyna, bupropion, citalopram, deswenlafaksyna, duloksetyna, escitalopram, fluoksetyna, fluwoksamina, mianseryna, milnacipran, mirtazapina, paroksetyna, sertralina, wenlafaksyna, <b>wortioksetyna</b>
	II linia [1]	Amityrytylina, lewomilnacipran, moklobemid, kwetiapina, selegilina (przezskórnie), trazodon, wilazodon
	III linia [1]	Fenelzyna, tranilcypromina, reboksetyna
	W przypadku niewystarczającej odpowiedzi na lek przeciwdepresyjny: w zależności od tolerancji leku, najpierw należy zoptymalizować dawkę; w przypadku wczesnej oporności na leczenie należy rozważyć dodatkowe zastosowanie terapii psychologicznych i neurostymulacyjnych; po niepowodzeniu 1 lub więcej leków przeciwdepresyjnych, należy rozważyć przejście na lek II lub III linii, w zależności od tolerancji zwiększyć dawkę jeśli nie jest maksymalna (w przypadku bardziej opornych depresji należy rozważyć dłuższe okresy ewaluacji).	
	Czynniki wpływające na wybór między zmianą leku przeciwdepresyjnego i dodaniem wspomagającego leku [3]	
	Przejście na inny lek przeciwdepresyjny w przypadku:	Dodanie wspomagającego leku w przypadku:
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- jest to pierwsza próba leczenia lekiem przeciwdepresyjnym</li> <li>- efekty uboczne nie są tolerowane w przypadku początkowego leku</li> <li>- brak odpowiedzi (&lt;25% poprawy) na początkowy lek</li> <li>- jest więcej czasu na czekanie na odpowiedź (łagodniejsze zaburzenie)</li> <li>- pacjent preferuje zmianę na inny lek</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- podjęto 2 lub więcej prób leczenia lekiem przeciwdepresyjnym</li> <li>- początkowy lek jest dobrze tolerowany</li> <li>- początkowy lek dał częściową odpowiedź (&gt;25% poprawa)</li> <li>- obecność objawów resztkowych lub występowanie działań ubocznych pierwszego leku, które mogą być celem leczenia</li> <li>- wymóg krótszego czasu oczekiwania na odpowiedź (cięższe zaburzenie)</li> <li>- pacjent preferuje dodanie innego leku</li> </ul>
	Rekomendowane leki wspomagające w leczeniu braku odpowiedzi lub częściowej odpowiedzi na leczenie lekami przeciwdepresyjnymi	
Pierwsza linia	Aripiprazol, kwetiapina, rysperydon [1]	
Druga linia	Brekspiprazol, olanzapina [1], bupropion, lit, mirtazapina/mianseryna, modafinil, trijodotyronina [2]	
Trzecia linia	Inne leki przeciwdepresyjne, inne stymulanty (metylofenidat, lisdeksamfetamina, itd.), zyprazydon [3] TCA [2]	
Eksperymentalne	Ketamina [1]	
Niezalecane	Pindolol [1: brak skuteczność]	
<b>Poziom dowodów:</b>		
1	Metaanalizy z wąskim przedziałem ufności i/lub dwa lub więcej badania RCT z adekwatną wielkością próby, preferowane z kontrolą placebo.	
2	Metaanalizy z szerokim przedziałem ufności i/lub jedno lub więcej badania RCT z adekwatną wielkością próby.	
3	Badanie RCT z małą próbą lub badanie nierandomizowane, kontrolowane badania obserwacyjne lub opis przypadków lub wysokiej jakości badania retrospektywne.	
4	Opinie ekspertów.	
Kryteria wyboru linii leczenia: I linia – poziom dowodu 1 lub 2, plus opinie ekspertów klinicznych II linia – poziom dowodu 3 lub wyższy, plus opinie ekspertów klinicznych III linia – poziom dowodu 4 lub wyższy, plus opinie ekspertów klinicznych <b>Konflikt interesów:</b> opisano deklaracje interesów autorów.		
<b>Dudek 2015 (Polska)</b>	<b>Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych</b>	
	W sytuacji braku poprawy lub odpowiedzi na leczenie po zastosowaniu terapii farmakologicznej należy przeprowadzić ponowną ocenę stanu pacjenta, a następnie po wykluczeniu przyczyn nefarmakologicznych należy zoptymalizować dawkę stosowanego leku. Należy upewnić się, czy pacjent stosuje dawkę terapeutyczną lub oznaczyć stężenie terapeutyczne leku we krwi w przypadku TCA. Zaleca się zwiększenie dawki do maksymalnej biorąc pod uwagę przeciwwskazania i tolerancję pacjenta na dany lek, szczególnie w przypadku, gdy stosowana dawka była zbyt mała i nie zaobserwowano działań niepożądanych. Należy również uwzględnić interakcje z innymi lekami (np.	

	<p>możliwość obniżania stężenia leku we krwi przez inny lek).</p> <p>W przypadku braku odpowiedzi, pomimo optymalizacji dawki w ciągu następnym 4-8 tygodni, zaleca się wymienione strategie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zmianę leku przeciwdepresyjnego na inny, Wskazaniem do zmiany stosowanego leku przeciwdepresyjnego na inny jest nietolerancja i/lub całkowity lub częściowy brak efektów leczenia. Zmiany można dokonywać między lekami z tej samej lub różnej grupy terapeutycznej. W obu przypadkach skuteczność postępowania powinna być zbliżona, niektórzy sugerują jednak zamianę na lek o innym mechanizmie działania, zwłaszcza w przypadku złej tolerancji stosowanego leku, albo zamianę na lek o szerszym profilu farmakologicznym. Podczas zmiany leku szczególną uwagę należy zwrócić na możliwość wystąpienia objawów odstawiennych. Nie zaleca się stosowania obu leków jednocześnie w okresie przejściowym w przypadku fluwoksaminy z mirtazapiną i TCA, leków z grupy SSRI i wenlafaksyny z moklobemidem;</li> <li>• Dołączenie drugiego leku przeciwdepresyjnego do stosowanej kuracji, Powszechnie stosowanym podejściem w praktyce klinicznej, jednak ze względu na brak kontrolowanych badań sprawdzających skuteczność terapii skojarzonych, niektórzy autorzy zalecają tę strategię dopiero w terapii drugiego rzutu; najczęściej jako drugi wybiera się lek o innym mechanizmie receptorowym np. reboksetyna z SSRI, reboksetyna z mirtazapiną, SSRI z bupropionem; drugi lek może łagodzić objawy choroby, na które nie wpłynął pierwszy lek; w niektórych przypadkach dodany lek ma za zadanie łagodzenie działań niepożądanych pierwszego leku. Ze względu na możliwość wystąpienia objawów zespołu serotoninowego, łączenie ze sobą dwóch SSRI czy SSRI i wenlafaksyny nie jest rekomendowane);</li> <li>• Potencjalizację leczenia z użyciem innej substancji, niebędącej lekiem przeciwdepresyjnym, Augmentacja jest najlepiej przebadaną i najczęściej stosowaną strategią leczenia w drugim rzucie. Do potencjalizacji leczenia stosuje się zwykle węglan litu, trijodotyroninę, atypowe leki przeciwpsychotyczne, leki przeciwpadaczkowe, tryptofan, buspiron, pindolol, substancje psychostymulujące, leki dopaminergiczne, substancje glutaminergiczne, cynk, inne hormony (np. estrogeny), witaminy i kwasy tłuszczowe omega-3.</li> </ul> <p>W dokumencie <b>wertioksetyna</b> jest wymieniana jako nowy lek, który wykazuje pozytywne działanie zarówno w leczeniu depresji, jak i zaburzeń poznawczych.</p> <p><u>Siła zaleceń:</u> brak informacji.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji.</p>										
<p><b>BAP 2015 (Wielka Brytania)</b></p>	<p><u>Wytyczne leczenie zaburzeń depresyjnych lekami przeciwdepresyjnymi (przegląd wytycznych z 2008 roku)</u></p> <p>Rekomendacje leczenia po niewystarczającej odpowiedzi na leczenie lekami przeciwdepresyjnymi (opcje lekowe):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zwiększenie dawki [C] – dowody popierające skuteczność zwiększania dawki są ograniczone, lecz mogą być rozważone w indywidualnych pacjentów, jeśli: <ul style="list-style-type: none"> <li>- efekty uboczne są minimalne [D],</li> <li>- była jakaś poprawa po leku [D],</li> <li>- obecny lek ma możliwą odpowiedź zależną od dawki (istnieją niewielkie dowody dla wenlafaksyny, escitalopramu i TCA) [C].</li> </ul> </li> <li>• Zmiana leku przeciwdepresyjnego [A], należy rozważyć w szczególności, jeśli: <ul style="list-style-type: none"> <li>- występują uciążliwe lub ograniczające dawkę działania niepożądane [D]</li> <li>- nie było poprawy [D]</li> <li>- nagłe przełączenie leków jest na ogół preferowane chyba, że istnieje potencjalna interakcja [D], w takim przypadku rekomenduje się zachowanie okresu wypłukania [S]</li> <li>- początkowo należy zmienić lek wewnątrz lub między grupami leków przeciwdepresyjnych [B]</li> <li>- należy rozważyć inną klasę leku przeciwdepresyjnego po więcej niż jednym niepowodzeniu leczenia w tej klasie [D]; rozważyć wenlafaksynę po więcej niż jednym niepowodzeniu leczenia SSRI [B]; w przypadku raku innych wskazań, należy rozważyć preferencyjnie leki przeciwdepresyjne z dowodami i wyższej skuteczności (tj. kłomipramina, wenlafaksyna, escitalopram, sertralina, amitryptylina lub mirtazapina) [D]</li> </ul> </li> <li>• Augmentacja/terapia skojarzona [A]: <ul style="list-style-type: none"> <li>- należy rozważyć drugiego leku w szczególności, jeśli: jest częściowa/niewystarczająca odpowiedź na bieżący lek [D]; aktualny lek jest dobrze tolerowany [D]; przełączenie leku nie zakończyło się sukcesem [D].</li> </ul> </li> </ul> <p>Wytyczne opisują, że <b>wertioksetyna</b> jest bardziej skuteczna niż agomelatyna u pacjentów nieodpowiadających na leczenie lekami SSRI/SNRI [III]</p> <p><u>Siła zaleceń:</u></p> <table border="1" data-bbox="376 1241 2047 1385"> <tr> <td>A</td> <td>W oparciu o dowody kategorii I</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>W oparciu o dowody kategorii II, lub ekstrapolowane rekomendacje z dowodów I kategorii</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>W oparciu o dowody kategorii III, lub ekstrapolowane rekomendacje z dowodów I lub II kategorii</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>W oparciu o dowody kategorii IV lub ekstrapolowane rekomendacje z dowodów I, II lub III kategorii</td> </tr> <tr> <td>S</td> <td>Standard dobrej praktyki</td> </tr> </table> <p>Kategoria dowodów</p>	A	W oparciu o dowody kategorii I	B	W oparciu o dowody kategorii II, lub ekstrapolowane rekomendacje z dowodów I kategorii	C	W oparciu o dowody kategorii III, lub ekstrapolowane rekomendacje z dowodów I lub II kategorii	D	W oparciu o dowody kategorii IV lub ekstrapolowane rekomendacje z dowodów I, II lub III kategorii	S	Standard dobrej praktyki
A	W oparciu o dowody kategorii I										
B	W oparciu o dowody kategorii II, lub ekstrapolowane rekomendacje z dowodów I kategorii										
C	W oparciu o dowody kategorii III, lub ekstrapolowane rekomendacje z dowodów I lub II kategorii										
D	W oparciu o dowody kategorii IV lub ekstrapolowane rekomendacje z dowodów I, II lub III kategorii										
S	Standard dobrej praktyki										

	I	Dowody naukowe oparte o metaanalizy randomizowanych badań kontrolowanych, z czego przynajmniej jedno to duże o dobrej jakości badanie RCT lub powtórzone, mniejsze kontrolowane badania randomizowane.	
	II	Dowody naukowe oparte na mniejszych, niepowtórzonych kontrolowanych badaniach randomizowanych, przynajmniej jednym badaniem kontrolowanym bez randomizacji lub dowodach naukowych z przynajmniej jednego badania z rodzaju badań quasi-eksperymentalnych.	
	III	Dowody naukowe oparte na nieeksperymentalnych opisowych badaniach, takich jak niekontrolowane, porównawcze, korelacji i kliniczno-kontrolne.	
	IV	Dowody naukowe oparte na raportach komisji ekspertów lub opiniach i/lub doświadczeniu autorytetów klinicznych.	
	<b>Konflikt interesów:</b> opisano deklaracje interesów autorów.		
<b>RANZCP 2015 (Australia, Nowa Zelandia)</b>	<b>Wytyczne praktyki klinicznej dla zaburzeń nastroju</b>		
	Terapia antydepresantami		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prawidłowa sesja terapii przeciwdepresyjnej w MDD powinna trwać przynajmniej trzy tygodnie w dawce terapeutycznej przy wykorzystaniu odpowiedniego leku [EBR III].</li> <li>• Po rozpoczęciu terapii przeciwdepresyjnej należy ściśle monitorować uzyskanie odpowiedzi klinicznej oraz działań niepożądanych [CBR].</li> </ul>		
	Terapia skojarzona		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Skojarzona psychoterapia z farmakoterapią powinna być rozważona, gdy monoterapia była nieoptymalna lub nieskuteczna [CBR].</li> </ul>		
	Leczenie odpornej na leczenie MDD		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pierwszym krokiem w przypadku braku odpowiedzi powinno być ponowna ocena, w szczególności diagnozy. [CBR]</li> <li>• Ocena kliniczna pacjenta z depresją oporną na leczenie powinna obejmować przegląd historii leczenia, w szczególności ich zaangażowanie w psychoterapię oraz przestrzeganie zaleceń dotyczących podawania leków. Konieczna jest również ponowna ocena potencjalnych chorób towarzyszących osobowości, psychiatrycznych i medycznych oraz ciągłych stresorów psychospołecznych. Jeśli diagnoza nie jest pewna lub przyczyna braku odpowiedzi na leczenie nie jest oczywista, jeśli to możliwe należy niezwłocznie zasięgnąć drugiej opinii. [CBR]</li> <li>• W przypadkach, w których uzyskano częściową odpowiedź, w miarę możliwości należy rozważyć zwiększenie dawki leku przeciwdepresyjnego. [CBR]</li> <li>• Jeśli po częściowej odpowiedzi nie nastąpi dalsza poprawa, wtedy, gdy to możliwe, najpierw rozważ augmentację i/lub leczenie skojarzone, przed rozważeniem alternatywnych strategii, takich jak zmiana/substytucja. [CBR]</li> <li>• Optymalne leczenie zarówno ostrej depresji, jak i przewlekłej depresji jest połączeniem farmakoterapii i psychoterapii. W związku z tym kombinację tę można uznać za pierwszą linię leczenia depresji odpornej na leczenie. [CBR]</li> </ul>		
	Linia leczenia	Klasa leków przeciwdepresyjnych	Leki
	1 linia	SSRI	Citalopram, escitalopram, fluwoksamina, fluoksetyna, paroksetyna, sertralina
		Inhibitor wychwyty zwrotnego noradrenaliny	Reboksetyna
Noradrenalina i swoisty antydepresant serotonergiczny		Mirtazapina, mianseryna	
Agonista melatonergiczny		Agomelatyna	
Inhibitor zwrotnego wychwyty noradrenaliny i dopaminy		Bupropion	
2 linia	SNRI	Deswenlafaksyna, wenlafaksyna, duloksetyna, milnacipran	
	TCA	Amitryptylina, klomipramina, dotiepina, imipramina, nortryptylina, trimipramina, doksepina	
	Modulator serotoninowy	<b>Wortioksetyna</b>	
3 linia	MAOI	Fenelzyna, tranilcypromina	
	Odwracalne MAOI	Moklobemid	
Pomocniczy	Antagonista i inhibitor wychwyty zwrotnego serotoniny	Trazodon	
	<b>Siła zaleceń:</b>		
	EBR – rekomendacja w oparciu o dowody (siła dowodów określony wg. NHMRC)		
	CBR – rekomendacja w oparciu o konsensus		
	<b>Konflikt interesów:</b> Opisano potencjalny konflikt interesów autorów.		
<b>SHN 2014 (Hiszpania)</b>	<b>Wytyczne praktyki klinicznej leczenia dużej depresji u dorosłych</b>		
	Wytyczne <b>nie wymieniają wortioksetyny</b> .		
	Rekomendacje:		

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leki przeciwdepresyjne stanowią I linię leczenia w umiarkowanej i ciężkiej depresji [A].</li> <li>• Zastosowanie leków jest zalecane u pacjentów z łagodną depresją i historią umiarkowanych lub ciężkich epizodów depresji [D].</li> <li>• Leki z grupy SSRI zalecane są jako leki I rzutu w dużej depresji [A].</li> <li>• W przypadku kiedy lek SSRI nie jest dobrze tolerowany z powodu działań niepożądanych, lek powinien być zmieniony na inny lek z tej samej grupy [B].</li> <li>• Leki z grupy TCA stanowią alternatywę dla leków SSRI, jeśli pacjent nie toleruje co najmniej 2 leków z tej grupy lub występuje alergia na nie [#].</li> <li>• Nowe leki mogą być zastosowane w przypadku nietolerancji na SSRI [#].</li> <li>• Wenlafaksyna powinna być rozważona jako II linia leczenia pacjentów z dużą depresją [A].</li> <li>• Jeśli stan pacjenta nie uległ poprawie w 3 lub 4 tygodniu leczenia, można przyjąć którąś ze strategii: - przełączenie z antydepresantu na jakąkolwiek rodzinę leków, włączając serotonergiczne, - łączyć leki przeciwdepresyjne, -rozszerzyć rozpoczęte leczenie litem lub trijodotyroniną [B].</li> <li>• Preferowaną metodą psychologiczną w umiarkowanej, ciężkiej lub opornej depresji jest terapia kognitywno-behawioralna [CBT]. Terapia interpersonalna może stanowić alternatywę [B].</li> <li>• 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].</li> <li>• Terapia elektrowstrząsowa powinna być rozpatrzona jako alternatywa u dorosłych pacjentów z ciężką dużą depresją [A].</li> <li>• Terapia elektrowstrząsowa jest szczególnie wskazana dla pacjentów z ciężką postacią dużej depresji [z wysokim ryzykiem samobójstwa lub ciężkim upośledzeniem fizycznym] w depresji opornej [#].</li> </ul> <p><b>Siła zaleceń</b></p> <p>A - Przynajmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub badanie kliniczne oceniane na 1++ bezpośrednio odnoszące się do ocenianej populacji; lub zestaw dowodów naukowych, składający się z badań ocenianych na 1+, pokazujący ogólną zgodność wyników.</p> <p>B - Zestaw dowodów, składający się z badań ocenianych na 2++, bezpośrednio odnoszących się do ocenianej populacji oraz pokazujących ogólną zgodność wyników; lub wyniki ekstrapolowane z badań ocenianych na 1++ lub 1+.</p> <p>C - Zestaw dowodów, składający się z badań ocenianych na 2+, bezpośrednio odnoszących się do ocenianej populacji oraz pokazujących ogólną zgodność wyników; lub wyniki ekstrapolowane z badań ocenianych na 2++.</p> <p>D - Poziom 3 lub 4 wiarygodności danych; lub wyniki ekstrapolowane z badań ocenianych na 2+.</p> <p># - Najlepsza rekomendowana praktyka kliniczna oparta o doświadczenie kliniczne i konsensus grupy opracowującej wytyczne</p> <p>Poziom wiarygodności danych</p> <table border="1" data-bbox="376 866 2027 1209"> <tr> <td>1++</td> <td>Wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne badań klinicznych o wysokiej jakości z bardzo niskim ryzykiem popełnienia błędu systematycznego.</td> </tr> <tr> <td>1+</td> <td>Dobrze przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne lub dobrze przeprowadzone badanie kliniczne z niskim ryzykiem popełnienia błędu systematycznego. Metaanalizy, przeglądy systematyczne badań klinicznych lub badania kliniczne z wysokim ryzykiem popełnienia błędu systematycznego.</td> </tr> <tr> <td>2++</td> <td>Wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych lub badań kohortowych. Wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe z bardzo niskim ryzykiem popełnienia błędu systematycznego lub wprowadzenia w błąd oraz wysokim prawdopodobieństwem przyczynowo-skutkowego związku.</td> </tr> <tr> <td>2+</td> <td>Dobrze przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z niskim ryzykiem popełnienia błędu systematycznego lub wprowadzenia w błąd oraz umiarkowanym prawdopodobieństwem przyczynowo-skutkowego związku.</td> </tr> <tr> <td>2-</td> <td>Kohortowe lub kliniczno-kontrolne badania z niskim ryzykiem popełnienia błędu systematycznego lub wprowadzenia w błąd oraz znacznym ryzykiem braku przyczynowo-skutkowego związku.</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Badania nieanalityczne, takie jak raporty przypadków, czy serie przypadków.</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Opinia ekspertów.</td> </tr> </table> <p><i>Konflikt interesów:</i> autorzy podają konflikt interesów (szczegóły w załączniku do wytycznych)</p>	1++	Wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne badań klinicznych o wysokiej jakości z bardzo niskim ryzykiem popełnienia błędu systematycznego.	1+	Dobrze przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne lub dobrze przeprowadzone badanie kliniczne z niskim ryzykiem popełnienia błędu systematycznego. Metaanalizy, przeglądy systematyczne badań klinicznych lub badania kliniczne z wysokim ryzykiem popełnienia błędu systematycznego.	2++	Wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych lub badań kohortowych. Wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe z bardzo niskim ryzykiem popełnienia błędu systematycznego lub wprowadzenia w błąd oraz wysokim prawdopodobieństwem przyczynowo-skutkowego związku.	2+	Dobrze przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z niskim ryzykiem popełnienia błędu systematycznego lub wprowadzenia w błąd oraz umiarkowanym prawdopodobieństwem przyczynowo-skutkowego związku.	2-	Kohortowe lub kliniczno-kontrolne badania z niskim ryzykiem popełnienia błędu systematycznego lub wprowadzenia w błąd oraz znacznym ryzykiem braku przyczynowo-skutkowego związku.	3	Badania nieanalityczne, takie jak raporty przypadków, czy serie przypadków.	4	Opinia ekspertów.
1++	Wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne badań klinicznych o wysokiej jakości z bardzo niskim ryzykiem popełnienia błędu systematycznego.														
1+	Dobrze przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne lub dobrze przeprowadzone badanie kliniczne z niskim ryzykiem popełnienia błędu systematycznego. Metaanalizy, przeglądy systematyczne badań klinicznych lub badania kliniczne z wysokim ryzykiem popełnienia błędu systematycznego.														
2++	Wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych lub badań kohortowych. Wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe z bardzo niskim ryzykiem popełnienia błędu systematycznego lub wprowadzenia w błąd oraz wysokim prawdopodobieństwem przyczynowo-skutkowego związku.														
2+	Dobrze przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z niskim ryzykiem popełnienia błędu systematycznego lub wprowadzenia w błąd oraz umiarkowanym prawdopodobieństwem przyczynowo-skutkowego związku.														
2-	Kohortowe lub kliniczno-kontrolne badania z niskim ryzykiem popełnienia błędu systematycznego lub wprowadzenia w błąd oraz znacznym ryzykiem braku przyczynowo-skutkowego związku.														
3	Badania nieanalityczne, takie jak raporty przypadków, czy serie przypadków.														
4	Opinia ekspertów.														
<p><b>NICE 2013 (Wielka Brytania)</b></p>	<p><u>Wytyczne kliniczne leczenia depresji u dorosłych</u> (ostatni przegląd dowodów w 2013 roku, wytyczne w trakcie aktualizacji)</p> <p>Wytyczne <b>nie wymieniają wertioksetyny</b>.</p> <p>W przypadku gdy odpowiedź na początkowe interwencje farmakologiczne jest niewystarczająca:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Należy sprawdzić przestrzeganie początkowego leczenia i jego efekty niepożądane,</li> <li>• Zwiększyć częstość wizyt z monitorowaniem punktów końcowych,</li> <li>• Należy mieć na uwadze, że stosowanie pojedynczego leku przeciwdepresyjnego zamiast leczenia skojarzonego lub zwiększania dawki jest zwykle związane z mniejszym</li> </ul>														

	<p>obciążeniem efektem ubocznym</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rozważyć ponowne wprowadzenie wcześniejszych terapii, które zostały nieodpowiednio zastosowane, w tym zwiększanie dawki</li> <li>• Rozważyć zmianę na alternatywny lek przeciwdepresyjny</li> </ul> <p><u>Zmiana leku</u></p> <p>Przy przejściu na inny lek przeciwdepresyjny należy pamiętać, że dowody na względną przewagę zmiany wewnątrz lub pomiędzy klasami są słabe, należy rozważyć:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- początkowo inny SSRI lub lepiej tolerowany lek przeciwdepresyjny nowszej generacji;</li> <li>- następnie lek przeciwdepresyjny o innej klasie farmakologicznej, który może być gorzej tolerowany, np. wenlafaksyna, TCA lub MAOI,</li> </ul> <p>Nie należy zmieniać leczenia lub rozpoczynać leczenie dosulepiną, ponieważ zwiększone ryzyko kardiologiczne oraz toksyczność przedawkowania przeważają dowody na temat tolerancji leku w porównaniu z innymi antydepresantami.</p> <p>W przypadku przełączania na inny antydepresant, co może być często przeprowadzone w ciągu 1 tygodnia - w przypadku przełączania z leków o krótkim czasie półtrwania, należy rozważyć możliwe interakcje, decydując się na nowy lek, oraz charakter i czas trwania przejścia. Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku przełączania:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- z fluoksetyny na inny antydepresant, ponieważ fluoksetyna ma długi okres półtrwania (ok. tygodnia),</li> <li>- z fluoksetyny lub paroksetyny na lek TCA, ponieważ oba te leki są inhibitorami metabolizmu TCA; mniejsza dawka leku będzie wymagana, głównie w przypadku przełączania z fluoksetyny ze względu na długi jej okres półtrwania,</li> <li>- na nowy antydepresant serotonergiczny lub MAOI, ze względu na ryzyko zespołu serotoninowego,</li> <li>- z nieodwracalnego MAOI: wymagany jest dwutygodniowy okres wymycia.</li> </ul> <p><u>Terapie skojarzone i augmentacja</u></p> <p>W przypadku terapii skojarzonej (terapia taka może zostać rozpoczęta jedynie po konsultacji ze specjalistą):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- należy wybrać leczenie, które jest oceniane jako bezpieczne w przypadku użycia łącznego,</li> <li>- należy mieć świadomość zwiększonego obciążenia efektami ubocznymi terapii,</li> <li>- należy przedyskutować uzasadnienie skojarzenia z pacjentem oraz monitorować dokładnie zdarzenia niepożądane,</li> <li>- należy mieć rozeznanie w głównych dowodach naukowych oraz rozważyć uzyskanie drugiej opinii, w przypadku wykorzystania nietypowych kombinacji, ilość dowodów naukowych na temat skuteczności wybranej strategii jest ograniczona lub stosunek korzyści do ryzyka jest niejasny,</li> <li>- należy udokumentować uzasadnienie wybranego połączenia.</li> </ul> <p>Jeżeli pacjent jest poinformowany o zwiększonych skutkach ubocznych oraz jest do nich przygotowany, można rozważyć połączenie lub augmentację antydepresantów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- litem, lub</li> <li>- lekiem antypsychotycznym, takim jak aripiprazol, olanzapina, kwetiapina lub rysperydon lub</li> <li>- innym antydepresantem takim jak mirtazapina lub mianseryna.</li> </ul> <p>U pacjentów u których brak odpowiedzi na farmakologiczne i psychologiczne interwencje, należy rozważyć połączenie leków przeciwdepresyjnych z terapią kognitywno-behawioralną.</p> <p><u>Siła zaleceń:</u> brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali konflikt interesów.</p>
<p><b>WFSBP 2013</b> (międzynarodowe)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia zaburzeń depresyjnych jednobiegunowych – leczenie ostrych zaburzeń i kontynuacja leczenia</u></p> <p>Wytyczne <b>nie wymieniają wortioksetyny.</b></p> <p>Farmakoterapia: żadna grupa leków przeciwdepresyjnych nie wykazała większej skuteczności nad innymi. Jednakże zalecanymi lekami pierwszego rzutu w ciężkiej depresji: TCA, SSRI i SNRI. W przypadku ciężkiej depresji u pacjentów hospitalizowanych nieco skuteczniejsze od SSRI okazały się trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (amitrypylina i kłomipramina) oraz wenlafaksyna.</p> <p>W przypadku co najmniej 30% epizodów depresyjnych, pacjenci nie uzyskują wystarczającej odpowiedzi na leczenie pierwszego rzutu dowolnie wybranym lekiem przeciwdepresyjnym. Taka sytuacja wymaga starannego przeglądu poprawności diagnozy, dawki leku i przestrzegania zaleceń lekarza.</p> <p><b>Strategia teoretyczna obejmuje zatem:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) zwiększenie (maksymalizacja) dawki początkowej leku przeciwdepresyjnego,</li> <li>(2) zmianę leku na lek przeciwdepresyjny z innej klasy farmakologicznej (np. z SSRI do TCA),</li> <li>(3) zmianę leku na lek przeciwdepresyjny z tej samej klasy farmakologicznej,</li> <li>(4) terapię skojarzoną dwoma lekami przeciwdepresyjnymi z różnych klas,</li> <li>(5) wzmocnienie skuteczności terapii przeciwdepresyjnej innymi lekami (np. lit, hormony tarczycy, atypowe leki przeciwpsychotyczne),</li> <li>(6) połączenie leków przeciwdepresyjnych z interwencją psychoterapeutyczną,</li> </ol>



	<p>(7) połączenie leków przeciwdepresyjnych z nefarmakologicznymi terapiami biologicznymi (np. terapia światłem, elektrowstrząsy).</p> <p><u>Siła zaleceń</u></p> <p>Kategoria dowodu: CE A – pełne dane z badań kontrolowanych, CE B – Ograniczone pozytywne dane z badań kontrolowanych, CE C - Dowody z niekontrolowanych badań lub opisów przypadków/opinii ekspertów, CE D – sprzeczne wyniki, CE E – Negatywne dowody, CE F – Brak dowodów.</p> <p>Stopień rekomendacji: RG 1 – Dowód kategorii CE A i dobry stosunek ryzyka do korzyści, RG 2 – dowód kategorii CE A i umiarkowany stosunek ryzyka do korzyści, RG 3 – dowód kategorii CE B, RG 4 – dowód kategorii CE C, RG 5 – dowód kategorii CE D.</p> <p><u>Konflikt interesów</u>: autorzy podają deklaracje interesów.</p>
<p>Skróty: BAP – British Association for Psychopharmacology, CANMAT - Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments, MAOI - inhibitory monoaminooksydazy, NHS - National Health Service, NICE – National Institute for Health and Care Excellence, PTP/PTMR/KLR - Polskie Towarzystwo Psychiatryczne/Polskie Stowarzyszenie Medycyny Rodzinnej/Kolegium Lekarzy Rodzinnych, RANZCP - Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists, SHN - Spanish SHN, Ministry of Health and Consumer Affairs, TCA – trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, VaDoD - Department of Veterans Affairs/Department of Defense, WFSBP - World Federation of Societies of Biological Psychiatry</p>	

W wytycznych RANZCP 2015 wertioksetyna jest opisana w 2. linii leczenia, w CANMAT 2015 w 1. linii, natomiast w NHS 2018 w 3. linii terapii. Wytyczne Va/DoD 2016 wymieniają wertioksetynę wśród leków stosowanych w leczeniu depresji, bez określania linii leczenia. W przypadku braku poprawy po stosowanej farmakoterapii, wytyczne PTP/PTMR/KLR 2017 w pierwszej kolejności zalecają zwiększenie dawki, i jeśli w dalszym ciągu nie ma poprawy, wytyczne proponują zmianę na inny lek, m.in. podają wertioksetynę. W standardy leczenia farmakologicznego Dudek 2015, wertioksetyna jest wymieniana jako nowy lek, który wykazuje pozytywne działanie zarówno w leczeniu depresji, jak i zaburzeń poznawczych. Wytyczne BAP 2015 opisują, że wertioksetyna była bardziej skuteczna niż agomelatyna u pacjentów nieodpowiadających na leczenie lekami SSRI/SNRI. Wytyczne SHN 2014, Nice 2013 oraz WFSBP 2013 nie wymieniają wertioksetyny. Ponadto, w Stanowisku PTP 2018, eksperci uznają za zasadne objęcie wertioksetyny refundacją.

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Otrzymano 3 odpowiedzi, przy czym opinia jednego z ekspertów nie została dopuszczona do oceny decyzją Prezesa. Poniższe opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
	Aktualnie	W przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
<b>Dr hab. n. med. Hanna Karakuła – Juchnowicz</b> - Konsultant Wojewódzki w dz. psychiatrii					
Leki SSRI	ok. 60%	Biorąc pod uwagę proponowane wskazania do refundacji wortioksetyny i szacunkowy odsetek pacjentów (ok. 10%), którzy mogą skorzystać z takiej opcji terapeutycznej, to podane liczby nie zmieniają zasadniczo od tych, podanych w rubryce „aktualnie” (spadek po ok. 3-4% w każdej z grup)	SSRI	Wg metaanalizy Cipriani wsp. (2018) najskuteczniejszymi lekami p/depresyjnymi są agomelatyna, amitryptylina, escitalopram, mirtazapina, paroksetyna, wenlafaksyna, wortioksetyna	<i>Cipriani A, et al. „Comparative efficacy and acceptability of antidepressant drugs in the acute treatment of major depressive disorder: A network meta-analysis” Lancet (2018)</i>
Leki SNRI	ok. 20%				
Leki o innym mechanizmie działania	ok. 20%				
<b>Prof. dr hab. med. Janusz Rybakowski</b> - Konsultant Wojewódzki w dz. psychiatrii					
Zmiana leku przeciwdepresyjnego na inny (np. wortioksetynę) lub kombinacja 2 leków przeciwdepresyjnych	35%	40%	Cena podobna różnych procedur	Skuteczność podobna różnych procedur	<i>Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych. Red. M. Jarema, Via medica, Gdańsk 2015, str. 70-74</i>
Potencjalizacja leków przeciwdepresyjnych za pomocą litu lub atypowych leków przeciwpsychotycznych	45%	40%			
Terapia elektrowstrząsowa	20%	20%	Wg cennika procedury	Najbardziej skuteczną metodą w leczeniu depresji lekoopornej	<i>Krzywulski i wsp. Analiza retrospektywna skuteczności terapii elektrowstrząsami w leczeniu depresji lekoopornej. Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii 2013; 1, 51-56.</i>

Tabela 10. Opinie ekspertów klinicznych dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Pytanie z formularza	Dr hab. n. med. Hanna Karakuła - Juchnowicz Konsultant Wojewódzki w dz. psychiatrii	Prof. dr hab. med. Janusz Rybakowski Konsultant Wojewódzki w dz. psychiatrii
<b>Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia</b>	Konieczność indywidualizacji leczenia biorąc pod uwagę zarówno skuteczność, jak tolerancję zastosowanych leków. Często przyczyną przedwczesnego przerwania leczenia jest występowaniem objawów niepożądanych.	Brak refundacji wortioksetyny, brak szerszej dostępności terapii elektrowstrząsowej.
<b>Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii</b>	Nie dostrzegam.	Nie ma.
<b>Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii</b>	1. Pacjenci depresyjni, którzy źle tolerują inne leki przeciwdepresyjne. 2. Pacjenci, u których wystąpiły w przeszłości lub aktualnie zaburzenia seksualne związane ze stosowaniem innych leków przeciwdepresyjnych (wortioksetyna nie wpływa niekorzystnie na funkcje seksualne w porównaniu do SSRI (escitalopram) i SNRI (duloksetyna) 3. Pacjenci depresyjni z nasilonymi zaburzeniami poznawczymi (wortioksetyna poprawia funkcje	Chorzy na depresję z dominującymi zaburzeniami funkcji poznawczych

Pytanie z formularza	Dr hab. n. med. Hanna Karakuła - Juchnowicz Konsultant Wojewódzki w dz. psychiatrii	Prof. dr hab. med. Janusz Rybakowski Konsultant Wojewódzki w dz. psychiatrii
	poznawcze) 4. Pacjenci z nadwagą lub otyłością (wertioksetyna nie powoduje przyrostu masy ciała) 5. Pacjenci ze współwystępującymi chorobami somatycznymi (min przerost gruczołu krokowego, jaskra, choroby układu krążenia) 6. Pacjenci, których życie wymaga prowadzenia pojazdów mechanicznych	
<b>Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii</b>	Brak danych klinicznych dotyczących stosowania wertioksetyny u pacjentów < 18 r.ż.	Nie ma.
<b>Leczenie/postępowanie stosowane u pacjentów po niepowodzeniu leczenia wertioksetyną, w przypadku, gdy zostanie on objęty refundacją w ocenianym wskazaniu</b>	Należy rozważyć augmentację terapii innymi lekami, leczenie skojarzone, leczenia zabiegami elektrycznymi	Potencjalizacja leków przeciwdepresyjnych za pomocą litu lub atypowych leków przeciwpsychotycznych.

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27.02.2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrov. poz. 19), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są: agomelatyna, amitryptylina, klomipramina, fluoksetyna, fluwoksamina, mianseryna, moklobemid, paroksetyna, sertralina, tianeptyna, trazodon oraz wenlafaksyna.

Szczegółowe dane przedstawia w Załączniku 1.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako technologie alternatywne dla produktu leczniczego Brintellix we wnioskowanym wskazaniu wskazał sertralinę, wenlafaksynę i agomelatynę.

W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora oraz komentarz Agencji.

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Sertralina	Leki typu SSRI/SNRI, które mogą być stosowane zarówno w pierwszej, jak i w dalszych liniach leczenia; leki o największym udziale w rynku	Wybór komparatora poprawny
Wenlafaksyna		
Agomelatyna	Lek, który został niedawno objęty refundacją; prawdopodobnie w dużym stopniu będzie miał udział w terapii II linii	Komparator posiada niewielki udział w rynku. Agomelatyna jest refundowana w „leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych z <u>widocznymi w obrazie klinicznym objawami zaburzeń snu lub lęku, lub anhedonii</u> ”.

Biorąc pod uwagę elastyczny charakter wytycznych klinicznych oraz zindywidualizowany schemat leczenia każdego z pacjentów chorych na depresję, wybór komparatorów można uznać za zasadny. Nie budzi zastrzeżeń wybór sertraliny i wenlafaksyny, jako przedstawicieli grup leków SSRI i SNRI o największym udziale w rynku. Spośród wskazanych przez wnioskodawcę komparatorów jedynie dla agomelatyny zidentyfikowano badania z porównaniem bezpośrednim, jednak agomelatyna posiada niewielki udział w rynku. Mając na względzie wytyczne kliniczne należałoby rozważyć porównanie z lekami z grupy trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (NHS 2008 oraz RANZCP 2015) oraz z lekami grupy inhibitorów MAO (NHS 2018), które znajdują się na liście leków refundowanych, np. klomipramina, moklobemid.

Komparatory przyjęte dla AKL, AE i AWB są spójne.

## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

##### Cel analizy klinicznej wg Wnioskodawcy

Celem analizy była ocena skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania wortioksetyny (Brintellix) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych (MDD) u dorosłych, u których w leczeniu bieżącego epizodu nie uzyskano poprawy mimo zastosowania leku z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI) lub z grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI).

Na potrzeby przeglądu systematycznego wnioskodawca wykonał przegląd opracowań wtórnych, przegląd badań pierwotnych dla interwencji oraz przeglądu badań pierwotnych dla komparatorów (w dwóch etapach).

W tabelach poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych przeglądzie systematycznym wnioskodawcy. Kryteria te dla opracowań wtórnych przedstawione są w AKL wnioskodawcy na str. 16-17.

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych dla interwencji do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z dużymi epizodami depresyjnymi przyjmujący leki z grupy SSRI lub SNRI przed rozpoczęciem leczenia wortioksetyną oraz komparatorami. Dla poszerzonej analizy bezpieczeństwa: dorośli pacjenci z dużymi epizodami depresyjnymi)	-	Brak uwag
Interwencja	Monoterapia wortioksetyną	-	Brak uwag
Komparatory	Dowolny (lub brak — w przypadku analizy skuteczności praktycznej) Dla poszerzonej analizy bezpieczeństwa: monoterapia agomelatyną, sertralina lub wenlafaksyną	-	Brak uwag
Punkty końcowe	Co najmniej jeden z następujących punktów końcowych: dotyczących skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana nasilenia objawów depresji;</li> <li>remisja;</li> <li>odpowiedź na leczenie;</li> <li>zmiana wyników wg skal/kwestionariuszy oceniających stan pacjenta z MDD;</li> </ul> dotyczących bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> <li>zdarzenie niepożądane,</li> <li>przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego.</li> </ul> Dla poszerzonej analizy bezpieczeństwa: zdarzenie niepożądane, i/lub przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego)	Doniesienia dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych oraz prace, których celem było badanie mechanizmów choroby i leczenia	Brak uwag

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	Opublikowane randomizowane kontrolowane badania kliniczne, analizy post-hoc opublikowanych randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych, badania pragmatyczne z randomizacją, badania obserwacyjne lub opisowe: <ul style="list-style-type: none"> <li>do eksperymentalnej analizy skuteczności włączano randomizowane kontrolowane badania kliniczne oraz opublikowane analizy post-hoc randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych,</li> <li>do praktycznej analizy skuteczności włączano wyłącznie badania pragmatyczne z randomizacją, obserwacyjne badania kliniczne oraz badania opisowe.</li> </ul> Dla poszerzonej analizy bezpieczeństwa: opublikowane randomizowane kontrolowane badania kliniczne, badania pragmatyczne z randomizacją, badania obserwacyjne lub opisowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>artykuły przeglądowe i pogładowe,</li> <li>listy do redakcji.</li> </ul>	Brak uwag
Inne kryteria	Publikacja w języku polskim lub angielskim	<ul style="list-style-type: none"> <li>opracowania wtórne,</li> <li>wytyczne kliniczne,</li> <li>protokoły z badań klinicznych (w przypadku braku dostępności wyników z badania)</li> </ul>	Brak uwag

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych dla komparatorów (dwa etapy) do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z dużymi epizodami depresyjnymi przyjmujący leki z grupy SSRI lub SNRI przed rozpoczęciem leczenia wortiooksetyną oraz komparatorami.	-	Brak uwag
Interwencja	Etap 1 - monoterapia agomelatyną lub escitalopramem Etap 2 – monoterapia sertralina	-	Brak uwag
Komparatory	Etap 1 - monoterapia sertralina lub wenlafaksyną Etap 2 – monoterapia wenlafaksyną	-	Brak uwag
Punkty końcowe	Co najmniej jeden z następujących punktów końcowych: <p>dotyczących skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana nasilenia objawów depresji;</li> <li>remisja;</li> <li>odpowiedź na leczenie;</li> <li>zmiana wyników wg skal/kwestionariuszy oceniających stan pacjenta z MDD;</li> </ul> <p>dotyczących bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zdarzenie niepożądane,</li> <li>przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego.</li> </ul>	Doniesienia dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych oraz prace, których celem było badanie mechanizmów choroby i leczenia	Brak uwag
Typ badań	Opublikowane randomizowane kontrolowane badania kliniczne oraz opublikowane analizy post-hoc randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych	<ul style="list-style-type: none"> <li>Artykuły przeglądowe i pogładowe,</li> <li>listy do redakcji</li> </ul>	Brak uwag
Inne kryteria	Publikacja w języku polskim lub angielskim	<ul style="list-style-type: none"> <li>Opracowania wtórne,</li> <li>wytyczne kliniczne,</li> <li>protokoły z badań klinicznych (w przypadku braku dostępności wyników z badania)</li> </ul>	Brak uwag

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w PubMed, Embase (Elsevier), The Cochrane Library. Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 4 października 2018.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia, zastrzeżenia budzić może brak zastosowania w niektórych strategiach słownikowych haseł (Mesh, Thesaurus) dla wyszukiwanych substancji.

Analicyści Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (przez PubMed), Embase, The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących populacji i interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone w dniach 17-18 stycznia 2019.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W wyniku przeglądu systematycznego do analizy wnioskodawcy włączono 3 pierwotne badania z randomizacją, w tym:

- 1 badanie bezpośrednio porównujące wortioksetynę z agomelatyną – REVIVE (opisane w pełnotekstowych publikacjach: Montgomery 2014, raport z [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) NCT01488071, Papakostas 2018),
- 2 badania do porównania pośredniego:
  - 1 badanie porównujące agomelatynę z sertralina Kasper 2013 (opisane w pełnotekstowych publikacjach: Kasper 2010, Kasper 2013),
  - 1 badanie porównujące sertralina z wenlafaksyną STAR\*D (opisane w pełnotekstowych publikacjach: Rush 2006, Davis 2006, Fava 2006, Fava 2008, Gaynes 2011, Gaynes 2012, Gilbert 2008, Haley 2013, Katz 2012, Laje 2009, Nierenberg 2006, Perlis 2012, Rush 2004, Rush 2008, Thase 2007, Trivedi 2013).

Ponadto włączono:

- 2 badania będące opisami przypadków do analizy skuteczności praktycznej (Pirdogan Aydin 2018, Yelken 2017),
- 2 badania w ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa (Alvarez 2012, Wang 2015),
- 4 opracowania wtórne, w tym:
  - 3 przeglądy systematyczne (Brignone 2016, Evans 2016, Sowa-Kućma 2017),
  - 1 raport HTA (NICE 2015).

Odnalezionych badań Jacobsen 2015 i ReMind SWITCH nie włączono do głównej analizy, lecz przedstawiono wyniki w aneksie (aneks 12, str. 196-212 AKL wnioskodawcy), ze względu na porównanie z escitalopramem, niezaliczonym do listy komparatorów przez wzgląd na brak refundacji w Polsce.

Pełne zestawienie publikacji wraz z abstraktami do włączonych badań znajduje się w rozdziale 16 AKL wnioskodawcy (str. 121-126).

#### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 14. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>REVIVE*</b> (Montgomery 2014) <u>Źródło finansowania:</u> Lundbeck A/S</p>	<p>Badanie: - randomizowane, - podwójnie zaślepienie, - wielośrodkowe, - dwuramienne, - hipoteza: <i>non-inferiority</i>, następnie <i>superiority</i> - okres obserwacji: 12 tygodni - interwencja: Grupa WOR – wortioksetyną 10-20 mg/dzień Grupa AGO – agomelatyną 25-50 mg/dzień</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - wiek 18-75 lat, - diagnoza pojedynczego epizodu lub nawracającego dużego epizodu depresji zgodnie z kryteriami DSM-IV-TR, - epizod depresji powinien trwać mniej niż 12 miesięcy (potwierdzone kwestionariuszem MINI), - pacjenci powinni mieć całkowity wyn k w skali MADRS <math>\geq 22</math> oraz wyn k pierwszego elementu (widoczny smutek) <math>\geq 3</math> w momencie włączania do badania oraz pierwszej wizyty, - pacjenci z objawami depresji, nieodpowiadający lub z częściową odpowiedzią na monoterapię lekiem w odpowiedniej dawce oraz okresem leczenia <math>\geq 6</math> tygodni, - pacjenci chcący zmienić trwające leczenie z powodu niewystarczającej odpowiedzi oraz ocenieni przez klinicystów na odpowiednich kandydatów do zmiany leku.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - oporność na leczenie, - pacjenci, u których zaobserwowano w przeszłości brak odpowiedzi na agomelatynę lub którzy byli leczeni wortioksetyną, - obecne zaburzenia kliniczne z osi I w klasyfikacji DSM-IV-TR inne niż fobie społeczne i zespół lęku uogólnionego, zdefiniowane w DSM-IV-TR i ocenione używając MINI, - epizod manii lub hipomanii obecnie lub w przeszłości, - schizofrenia lub inne zaburzenie psychiatryczne, upośledzenie umysłowe, zaburzenia psychiczne spowodowane uszkodzeniem i dysfunkcją mózgu lub chorobą somatyczną, - uzależnienie od substancji czynnej w ciągu 2 lat przed rozpoczęciem badania, - zaburzenia neurologiczne obecne lub w przeszłości, choroba neurodegeneracyjna lub jakiegokolwiek zaburzenia osobowości mogące wpływać na przebieg badania (os II w klasyfikacji DSM-IV-TR), - wysokie ryzyko samobójstwa, ocena <math>\geq 5</math> na pytanie nr 10 w skali MADRS (myśli samobójcze), lub próba samobójcza <math>&lt; 6</math> miesięcy; - pacjenci będący w trakcie terapii behawioralnej, poznawczej lub systematycznej psychoterapii, - ciąża lub karmienie piersią, - przyjmowanie w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem badania lub w jego trakcie odwracalnych lub nieodwracalnych inhibitorów MAO, leków typu SSRI (fluoksetyny w ciągu 5 tygodni), SNRI, psychoaktywnych środków ziołowych, leków stosowanych uzupełniająco w leczeniu depresji lub innych leków przeciwdepresyjnych, doustnych leków przeciwpsychotycznych, przeciwmaniakalnych, antagonistów dopaminy, anksjolitycznych (w tym benzodiazepin), przeciwdrgawkowych, agonistów serotoninerгіcznych, narkotycznych leków przeciwbólowych, leków na kaszel, doustnych anty-koagulantów, sterydów, cisaprydu, antybiotyków makrolidowych, leków przeciwgrzybiczych, wszystkich leków przeciwzapalnych, przeciwko migrenie, pseudoefedryny, leków hipolipemizujących, insuliny (epizodyczne stosowanie); stosowanie ryfampicyny i ciprofloksyny, okazjonalne stosowanie zolpidemu, zop klonu i zaleplonu na bezsenność było dopuszczalne (maksymalnie 2 dni w tygodniu i nie w noc</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> - zmiana wartości podstawowej wyniku całkowitego w skali MADRS po 8 tygodniach w populacji mITT - analiza pełnego zestawu danych (FAS) (odpowiedź: <math>\geq 50\%</math> poprawa od początkowej wartości w całkowitej liczbie punktów w skali MADRS; remisja: całkowita liczba punktów <math>\leq 10</math> w skali MADRS).</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u> - całkowity wyn k MADRS, - wynik HAM-A, - wyniki CGI-S (remisja: <math>\leq 2</math> punktów w skali CGI-S) i CGI-I (odpowiedź: <math>\leq 2</math> punktów w skali CGI-I), - całkowity wyn k SDS, - całkowity wyn k EQ-5D (w skali VAS), - wskaźnik produktywności WLQ, - wynik DFFS - wszystkie zaobserwowane zdarzenia niepożądane, - kliniczne testy bezpieczeństwa, oznaki życia, waga, ECGs oraz badanie fizykalne.</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>poprzedzającą wizytę).</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u>            Grupa WOR – 255 (analizowanych 252)            Grupa AGO – 246 (analizowanych 241)</p>	
<b>Badania wykorzystane do przeprowadzenia porównania pośredniego</b>			
<p><b>Kasper 2013**</b>  <b>(Kasper 2010)</b>  <u>Źródło finansowania:</u>            Servier</p>	<p>Badanie:            - randomizowane,            - podwójnie zaślepienie,            - wielośrodkowe,            - dwuramienne,            - hipoteza: brak informacji            - okres obserwacji: 6 tygodni            - interwencja:            Grupa SER – sertralina 50-100 mg/dzień            Grupa AGO – agomelatyna 25-50 mg/dzień</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u>            - wiek 18-60 lat,            - diagnoza MDD pojedynczego lub nawracającego o średniej do ostrej intensywności zgodnie z kryteriami DSM-IV-TR, potwierdzona kwestionariuszem MINI,            - wynik w skali depresji Hamiltona (HAM-D) <math>\geq 22</math> (oraz suma <math>\geq 3</math> pytania 5. „bezsenność: środek nocy”, i 6. „bezsenność: wczesne godziny ranka”).            - w przypadku analizowanej podgrupy pacjentów: stosowanie leków przeciwdepresyjnych przynajmniej raz w ciągu roku przed włączeniem do badania.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u>            - sezonowość,            - funkcje psychotyczne, objawy katatoniczne lub depresja poporodowa,            - epizod trwający mniej niż 4 tyg.,            - wysokie ryzyko próby samobójczej lub przebyta próba samobójcza w ciągu 6 miesięcy przed badaniem (wynik <math>&gt; 2</math> w pyt. 3 HAM-D),            - zaburzenie dwubiegunowe,            - objawy lęków np. trwające lęki napadowe, zaburzenia obsesyjno-kompulsywne, zaburzenia pourazowe, ostre zaburzenia stresowe,            - nadużywanie narkotyków lub uzależnienie w ciągu 12 msc.,            - depresja odporna na leki przeciwdepresyjne w wywiadzie,            - wcześniejsze leczenie elektrowstrząsami lub formalną psychoterapią w ciągu 3 miesięcy,            - terapia światłem rozpoczęta w ciągu 2 tyg.,            - pacjenci z pozytywnym wynikiem bezdechu sennego i zespołu niespokojnych nóg w trakcie badania przesiewowego,            - pacjenci z zaburzeniami neurologicznymi (demencja, drgawki, udar),            - otyłość z upośledzeniem czynności; poważna lub nieustabilizowana choroba organiczna (nowotwór, choroby układu krążenia lub płuc, niekontrolowana cukrzyca typu 1 lub 2)</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u>            Liczba pacjentów stosujących wcześniej leki przeciwdepresyjne:            Grupa SER – 96            Grupa AGO – 80</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u>            - całkowity wyn k HAM-D,  <u>Pozostałe (wybrane):</u>            - odpowiedź na leczenie wg skali HAM-D (<math>\geq 50\%</math> poprawa wartości HAM-D w stosunku do wartości początkowej),            - odpowiedź na leczenie wg skali CGI-I (wynik 1 lub 2 uznawano jako odpowiedź na leczenie, wyn k 1 jako remisję),            - zdarzenia niepożądane.</p>



Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>STAR*D***</b> <b>(Rush 2006)</b> <u>Źródło finansowania:</u> National Institute of Mental Health. Dostawy leków bez kosztów: Bristol-Myers Squibb, Forest Pharmaceuticals, GlaxoSmithKline, King Pharmaceuticals, Organon, Pfizer, Wyeth-Ayerst Laboratories.</p>	<p>Badanie: - randomizowane, - brak zaślepienia, - wielośrodkowe, - liczba ramion: 3 - hipoteza: brak informacji - okres obserwacji: 14 tyg. - interwencja: Grupa SER – sertralina 50-200 mg/dzień Grupa WEN – wenlafaksyna o przedłużonym uwalnianiu (<i>extended release</i>) 37,5-375 mg/dzień Grupa BUP – o przedłużonym uwalnianiu (<i>sustained release</i>) bupropion 150-400 mg/dzień</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - wiek 18-75 lat, - pacjenci z niepsychotycznym MDD pojedynczym lub nawrotem, zgodnie kryteriami DSM-IV, - pacjenci leczeni citalopramem, - <math>\geq 14</math> punktów w skali HRSD-17. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - zaburzenia dwubiegunowe, schizofrenia, zaburzenia schizoaфекtywne lub inna nieokreślona psychoza w historii pacjenta, - pacjenci z pierwotną diagnozą zaburzeń obsesyjno-konwulsyjnych lub z zaburzeniami odżywiania; - historia jednoznacznej nietolerancji lub braku działania w adekwatnych badaniach na przynajmniej jeden lek z protokołu w bieżącym epizodzie MDD - brak odpowiedzi w adekwatnym badaniu na leki SSRI w bieżącym epizodzie MDD - aktualnie przyjmowanie citalopramu przez więcej niż 7 dni, - brak odpowiedzi na <math>\geq 16</math> sesji terapii kognitywnej lub <math>\geq 7</math> sesji elektrowstrząsów w bieżącym epizodzie MDD - ogólna kondycja lub aktualne leczenie kolidujące z zaplanowanym protokołem badania - pacjenci wymagający natychmiastowej hospitalizacji z powodu substancji wymagających detoksykacji, - pacjenci wymagający hospitalizacji lub dziennego leczenia na zaburzenia psychiatryczne, - pacjenci wymagający leczenia antypsychotycznego lub stabilizatorów nastroju - ciąża. <u>Liczba pacjentów:</u> Grupa SER – 238 Grupa WEN – 250 Grupa BUP – 239</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> - remisja w skali HAM-D (całkowita liczba punktów <math>\leq 7</math>) <u>Pozostałe (wybrane):</u> - remisja w skali QIDS-SR-16 (całkowita liczba punktów przy wyjściu z badania <math>\leq 5</math>), - odpowiedź w skali QIDS-SR-16 (redukcja liczby punktów o <math>\geq 50\%</math>), - zdarzenia niepożądane.</p>
<p>* Pełnotekstowe publikacje do badania REVIVE: Montgomery 2014, raport z clinicaltrials.gov NCT01488071, Papakostas 2018 ** Badanie Kasper 2013 jest analizą post-hoc randomizowanych badań kontrolowanych: Olie 2007 i Kasper 2010. W AKL wnioskodawcy uwzględnione zostały jedynie wyniki z badania Kasper 2010 kontrolowanego sertralina, więc przedstawiono informacje dotyczą tylko tego badania. *** Publikacje pełnotekstowe do badania STAR*D: Rush 2006, Davis 2006, Fava 2006, Fava 2008, Gaynes 2011, Gaynes 2012, Gilbert 2008, Haley 2013, Katz 2012, Laje 2009, Nierenberg 2006, Perlis 2012, Rush 2004, Rush 2008, Thase 2007, Trivedi 2013. <u>Skróty:</u> DSM-IV-TR - kryteria diagnostyczne, FAS - pełny zestaw danych, mITT — zmodyfikowana populacja pacjentów randomizowanych. <u>Opis użytych skal (dokładny opis znajduje się w AKL wnioskodawcy w rozdziale 23, na str. 159-175):</u> CGI-I - skala CGI, komponenta mierząca odpowiedź na terapię - skala CGI jest narzędziem służącym wykorzystywanym w psychiatrii do oceny ciężkości choroby, poprawy i odpowiedzi na leczenie. Oceny w skali CGI dokonuje lekarz, „1” oznacza bardzo dużą poprawę, „7” oznacza bardzo duże pogorszenie. CGI-S - skala CGI, komponenta mierząca ciężkość choroby - skala CGI jest narzędziem służącym wykorzystywanym w psychiatrii do oceny ciężkości choroby, poprawy i odpowiedzi na leczenie. Oceny w skali CGI dokonuje lekarz, „1” oznacza pacjenta normalnego, który nie jest chory, „7” – pacjent należy do grupy najcięższej chorych pacjentów. DFFS - Skala Depresji i Funkcjonowania w Rodzinie - wykorzystywana przez lekarzy, którzy przeprowadzają wywiad z pacjentem oraz partnerem pacjenta. Wyższy wynik wskazuje na gorsze funkcjonowanie w rodzinie. EQ-5D - kwestionariusz oceny stanu zdrowia - pacjent ocenia stan swojego zdrowia przy pomocy skali wizualnej (VAS) od 0 do 100, gdzie „0” oznacza najgorszy wyobraźalny stan zdrowia, a „100” oznacza pełnię zdrowia. HAM-A - skala nasilenia lęku wg Hamiltona - ocena lęku jako objawu choroby, wynik w skali HAM-A opiera się na subiektywnej ocenie osoby przeprowadzającej wywiad. Łagodny poziom nasilenia lęku określa się u osób, które uzyskały 18–24 punkty, umiarkowany w przypadku uzyskania 25–30 punktów, a ciężki - powyżej 30 punktów w skali HAM-A.</p>			

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>HAM-D – służy do oceny zaburzeń depresyjnych w psychiatrii ogólnej. W przypadku skali 17-punktowej: wynik 0-7 świadczy o braku zaburzeń depresyjnych, wyn k 8-12 o łagodnej depresji, wynik 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.</p> <p>MADRS - skala depresji Montgomery-Asberg - służy do oceny nasilenia depresji. 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, wynik 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</p> <p>QIDS-SR-16 - 16-stopniowa szybka ocena objawów depresyjnych klinicysty, formularz wypełniany przez pacjenta samodzielnie, 4-stopniowa skala oceny (0-3 pkt) (niższy wynik oznacza mniejszy wpływ choroby na pacjenta)</p> <p>SDS - skala niepełnosprawności Sheehan - Skala ogólnej sprawności życiowej 3-punktowa skala samooceny określająca stopień sprawności w pełnieniu ról w rodzinie, pracy oraz relacjach społecznych. Pacjenci oceniają wpływ choroby na trzy dziedziny życia na 10-stopniowej skali, w której 0 oznacza brak wpływu na daną aktywność, natomiast 10 - objawy w ogromny stopniu zaburzają funkcjonowanie w danej dziedzinie życia.</p> <p>WLQ - kwestionariusz ograniczeń w pracy - Respondenci opisują dolegliwości i objawów, których doświadczają, a które wymagają przyjmowania leków lub wizyty u lekarza, i określenia ich wpływu na takie aspekty pracy, jak zarządzanie czasem, aktywność umysłowa, relacje interpersonalne czy praca w ogóle. Odpowiedzi udzielane są w pięciostopniowej skali od 100% (wpływa cały czas) do 0% (nigdy).</p>			

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 26 (aneks 11.) AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziałach 9 i 26 (aneks 11.) AKL wnioskodawcy.

Z powodu braku dowodów naukowych stwarzających możliwość przeprowadzenia bezpośredniego porównania wertioksetyny z sertralina i wenlafaksyną, które przyjęto za komparatory w AKL przedłożonej przez wnioskodawcę, zdecydowano się na porównanie pośrednie. Przeprowadzono analizę sieciową uwzględniając jak najmniejszą liczbę porównań pośrednich, wg schematu przedstawionego poniżej. Porównanie pośrednie przeprowadzono metodą Buchera.



#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził ocenę ryzyka błędu systematycznego klinicznego badań randomizowanych włączonych do przeglądu systematycznego, zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych z 2016 roku, wg procedury oceny ryzyka błędu systematycznego opisanej w Cochrane Handbook.

Ocena ryzyka błędu systematycznego we włączonych do analizy badaniach przeprowadzona przez wnioskodawcę i analityków Agencji nie wykazała różnic. W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową ocenę ryzyka błędu systematycznego we włączonym badaniu.

**Tabela 15. Ocena ryzyka błędu systematycznego włączonych badań wg Cochrane na podstawie AKL wnioskodawcy oraz według analityka Agencji**

Badanie	Rodzaj błędu						
	Metoda randomizacji	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane nt. efektów	Selektywne raportowanie	Ogólne ryzyko błędu
REVIVE	niskie ryzyko	niskie ryzyko	niskie ryzyko	niskie ryzyko	niskie ryzyko	niskie ryzyko	niskie ryzyko
Kasper 2013	niskie ryzyko	nieznane ryzyko	niskie ryzyko	niskie ryzyko	niskie ryzyko	niskie ryzyko	nieznane ryzyko
STAR*D	niskie ryzyko	niskie ryzyko	wysokie ryzyko	niskie ryzyko	nieznane ryzyko	niskie ryzyko	wysokie ryzyko

Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań poszerzonej analizy bezpieczeństwa Alvarez 2012 i Wang 2015, a także badań porównujących wortioksetynę vs escitalopram przedstawione są w AKL wnioskodawcy na str. 41.

#### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań porównujących bezpośrednio przedmiotową interwencję z niektórymi komparatorami (sertralina i wenlafaksyna). Wyniki przeprowadzonego przeglądu badań zarejestrowanych w bazach ClinicalTrials.gov oraz ClinicalTrialsRegister.eu nie wykazały także, aby w najbliższej przyszłości pojawiły się takie dane (nie odnaleziono żadnego trwającego aktualnie badania, w którym wortioksetynę porównywano by z sertralina lub wenlafaksyną). Opracowanie wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dla tych komparatorów możliwe było zatem wyłącznie w oparciu o wyniki porównań pośrednich. Należy zauważyć, że wnioskowanie to wiąże się z dużą niepewnością, niemniej otrzymano istotnie statystycznie wyniki. Dla najważniejszego jednak z komparatorów – agomelatyny – odnaleziono porównanie bezpośrednie, zatem wnioskowanie to wydaje się bezpieczne.”;
- „Kolejnym ograniczeniem jest mała liczba badań włączonych, a co za tym idzie niewielka liczebność populacji objętej obserwacją - badanie bezpośrednio porównujące wortioksetynę z agomelatyną objęło populację 501 pacjentów, w pozostałych badaniach, które uwzględnione zostały w porównaniu pośrednim, włączono zbliżoną liczbę 300-500 pacjentów. Należy jednak zaznaczyć, że badanie REVIVE (bezpośrednio porównujące wortioksetynę z agomelatyną) charakteryzowało się wysoką jakością. Kolejne dwa badania wykorzystane do porównania pośredniego charakteryzują się trochę niższą jakością - badanie Kasper 2013 jest analizą post-hoc badań RCT, natomiast badanie STAR\*D jest badaniem bez zaślepienia. Aby zmniejszyć to ograniczenie przeprowadzono poszerzoną analizę bezpieczeństwa, do której włączono dodatkowo dwa badania porównujące bezpośrednio wortioksetynę z wenlafaksyną.”;
- „Sponsorowanie badań zarówno w przypadku rozważanej interwencji, jak i większości komparatorów, przez ich wytwórców - obniża to wiarygodność danych; dodatkowo nie dotyczy to wszystkich analizowanych terapii - porównanie wenlafaksyna vs sertralina było sponsorowane przez instytucję publiczną”;
- „Inna populacja w badaniu Kasper niż w PICOS - pacjenci, którzy stosowali leki przeciwdepresyjne w roku poprzedzającym włączenie do badania - populacja nieco szersza niż uwzględniona w pozostałych badaniach”;

#### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W badaniach Kasper 2013 oraz STAR\*D nie przedstawiono szczegółowych informacji na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania.
- Badania różniły się między sobą w czasie obserwacji, wynosiły one: w badaniu REVIVE – 8 i 12 tyg., Kasper 2013 – 6 tyg., oraz w badaniu STAR\*D – 14 tyg.

#### 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

##### Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- „Ograniczeniem może być również mała liczba punktów końcowych uwzględnionych w porównaniu pośrednim, na podstawie których można wnioskować o skuteczności i bezpieczeństwie wertioksetyny w porównaniu do sertraliny i wenlafaksyny.”;
- „Dodatkowym ograniczeniem jest duża trudność w interpretacji wyników porównania pośredniego dla skuteczności: w przypadku remisji - konieczność oszacowania odsetka pacjentów z wykorzystaniem wyników dla ciągłego punktu końcowego i uwzględnienie pewnych założeń, a w przypadku obu punktów końcowych - ich ocena z wykorzystaniem różnych skal.” Oszacowanie odsetka pacjentów znajduje się w aneksie 10. na str. 177 AKL wnioskodawcy.
- „Stosunkowo duża heterogeniczność badań (zidentyfikowano różnice w populacji, punktach końcowych oraz metodyce badań)”;
- „Nie zidentyfikowano żadnych badań, które umożliwiłyby przeprowadzenie analizy skuteczności praktycznej”.

##### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W porównaniu pośrednim w zakresie remisji wg wnioskodawcy parametr RD pokazuje istotną statystycznie przewagę wertioksetyny nad sertralina, jednakże obliczenia dot. parametru RD przeprowadzone przez analityków Agencji, oraz wyniki przeglądów Brignone 2016 i NICE 2015 wskazują na brak istotności w jego zakresie (tabela 30. na str. 70 AKL wnioskodawcy).
- W poszerzonej analizie bezpieczeństwa wnioskodawca opisuje, że OR był istotny statystycznie dla punktów końcowych: nadmierna potliwość, anorgazmia, drgawki, i że RD był istotny dla punktu nadmierna potliwość, podczas gdy wyniki liczbowe wskazują na brak istotności statystycznej (tab. 58 na str. 90, tab. 70 na str. 99 oraz tab. 73 na str. 100 AKL wnioskodawcy).

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Poniżej przedstawiono wybrane wyniki analizy skuteczności klinicznej Wnioskodawcy.

Pełne wyniki są dostępne w AKL wnioskodawcy stanowiących załącznik do niniejszego opracowania. Wyniki, dla których wnioskodawca wskazał istotną różnicę pomiędzy grupami, zapisano pogrubioną czcionką.

##### Wyniki porównania bezpośredniego

##### **Nasilenie depresji wg skali MADRS**

W badaniu REVIVE w zakresie punktu końcowego zmiany nasilenia depresji wg skali MADRS wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę wertioksetyny w porównaniu do agomelatyny, zarówno po 8 jak i po 12 tyg.

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności - nasilenie depresji wg skali MADRS (pierwszorzędowy punkt końcowy – REVIVE)

Punkt końcowy	OB	WOR		AGO		MD (95% CI)	P
		N	śr. (SD)	N	śr. (SD)		
Nasilenie depresji wg skali MADRS	8 tyg.	252	-16,50 (7,62)	241	-14,40 (7,92)	-2,10 (-3,47; -0,73)	<b>0,0029</b>
	12 tyg.	252	-18,95 (7,94)	241	-16,92 (8,23)	-2,03 (-3,46; -0,60)	<b>0,0055</b>

Wyniki przedstawiono w punktach skali MADRS.

CI - przedział ufności; MD - różnica średnich; N - liczba osób w badanej grupie; OB - okres obserwacji; SD - odchylenie standardowe; śr. - średnia; AGO - agomelatyna; WOR - wertioksetyna

MADRS - skala depresji Montgomery-Asberg - oceny nasilenia depresji - wyższy wynik w skali MADRS oznacza większe nasilenie objawów depresji.

### Drugorzędowe punkty końcowe

W zakresie większości ocenianych drugorzędowych punktów końcowych, tj. nasilenie lęku wg skali HAM-A, nasilenie depresji wg skali CGI-S, stan pacjenta wg skali CGI-I, ogólna sprawność życiowa wg skali SDS, jakość życia wg kwestionariusza EQ-5D, funkcjonowanie w rodzinie wg skali DFFS wykazano istotną przewagę statystyczną wertioksetyny nad agomelatyną zarówno po 8 jak i 12 tyg. obserwacji. Jedynie w przypadku oceny ograniczeń w pracy wg kwestionariusza WLQ po 12 tyg. nie wykazano istotnej różnicy, podczas gdy po 8 tyg. różnica ta była istotna. Bardziej szczegółowe dane podano w tabeli poniżej.

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności - drugorzędowe punkty końcowe - punkty ciągle (REVIVE)

Punkt końcowy	OB	WOR		AGO		MD (95% CI)	P
		N	śr. (SD)	N	śr. (SD)		
Nasilenie lęku wg skali HAM-A	8 tyg.	252	-11,70 (6,35)	241	-9,80 (6,21)	-1,90 (-3,01; -0,79)	<b>0,0008</b>
	12 tyg.	252	-13,52 (6,35)	241	-11,59 (6,52)	-1,93 (-3,07; -0,79)	<b>0,0009</b>
Nasilenie depresji wg skali CGI-S	8 tyg.	252	-1,84 (1,11)	241	-1,55 (1,09)	-0,29 (-0,48; -0,10)	<b>0,0036</b>
	12 tyg.	252	-2,20 (1,11)	241	-1,93 (1,09)	-0,27 (-0,46; -0,08)	<b>0,0066</b>
Stan pacjenta wg skali CGI-I	8 tyg.	252	1,97 (0,95)	241	2,22 (1,09)	-0,25 (-0,43; -0,07)	<b>0,0069</b>
	12 tyg.	252	1,74 (0,95)	241	1,99 (1,09)	-0,25 (-0,43; -0,07)	<b>0,0069</b>
Ogólna sprawność życiowa wg skali SDS	8 tyg.	252	-9,28 (8,41)	241	-7,06 (8,54)	-2,22 (-3,72; -0,72)	<b>0,0038</b>
	12 tyg.	252	-10,99 (8,73)	241	-9,24 (9,00)	-1,75 (-3,32; -0,18)	<b>0,0290</b>
Jakość życia wg kwestionariusza EQ-5D	8 tyg.	252	20,60 (19,05)	241	15,60 (20,18)	5,00 (1,53; 8,47)	<b>0,0049</b>
	12 tyg.	252	b.d.	241	b.d.	4,70 (0,98; 8,42)	<b>0,0137</b>
Ograniczenia w pracy wg kwestionariusza WLQ	8 tyg.	252	-0,06 (0,00)	241	-0,04 (0,00)	-0,02 (-0,02; -0,02)	<b>&lt;0,05*</b>
	12 tyg.	252	b.d.	241	b.d.	-0,01 (-0,03; 0,01)	0,3178
Funkcjonowanie w rodzinie wg skali DFFS	8 tyg.	252	-10,80 (11,11)	241	-7,90 (10,87)	-2,90 (-4,84; -0,96)	<b>0,0036</b>
	12 tyg.	252	b.d.	241	b.d.	-2,50 (-4,46; -0,54)	<b>0,0127</b>

Wyniki przedstawiono w punktach poszczególnych skal.

\* statystyka p oszacowana w badaniu, brak możliwości wyznaczenia - zerowe wartości SD.

#### Skróty:

AGO - agomelatyna; b.d. - brak danych; CI - przedział ufności; MD - różnica średnich; N - liczba osób w badanej grupie; OB - okres obserwacji; SD - odchylenie standardowe; śr. - średnia; WOR - wertioksetyna

#### Opis użytych skal:

CGI-I - skala CGI, komponenta mierząca odpowiedź na terapię - oceny w skali CGI dokonuje lekarz, „1” oznacza bardzo dużą poprawę, „7” oznacza bardzo duże pogorszenie.

CGI-S - skala CGI, komponenta mierząca ciężkość choroby - oceny w skali CGI dokonuje lekarz, „1” oznacza pacjenta normalnego, który nie jest chory, „7” - pacjent należy do grupy najcięższej chorych pacjentów.

DFFS - Skala Depresji i Funkcjonowania w Rodzinie - wykorzystywana przez lekarzy, którzy przeprowadzają wywiad z pacjentem oraz partnerem pacjenta. Wyższy wynik wskazuje na gorsze funkcjonowanie w rodzinie.

EQ-5D - kwestionariusz oceny stanu zdrowia EQ-5D - pacjent ocenia stan swojego zdrowia przy pomocy skali wizualnej (VAS) od 0 do 100, gdzie „0” oznacza najgorszy wyobraźalny stan zdrowia, a „100” oznacza pełnię zdrowia.

HAM-A - skala nasilenia lęku wg Hamiltona - ocena lęku jako objawu choroby, łagodny poziom nasilenia lęku określa się u osób, które uzyskały 18-24 punkty, umiarkowany w przypadku uzyskania 25-30 punktów, a ciężki - powyżej 30 punktów w skali HAM-A.

SDS - skala niepełnosprawności Sheehan - pacjenci oceniają wpływ choroby na trzy dziedziny życia na 10-stopniowej skali, w której „0” oznacza brak wpływu na daną aktywność, natomiast „10” - objawy w ogromnym stopniu zaburzają funkcjonowanie w danej dziedzinie życia.

WLQ - kwestionariusz ograniczeń w pracy - Respondenci udzielają odpowiedzi dot. doświadczanych dolegliwości i objawów, oraz określenia ich wpływu na różne aspekty pracy, odp. udzielane są w pięciostopniowej skali od 100% (wpływa cały czas) do 0% (nigdy).

Odpowiedź na leczenie (>50% poprawa wartości w skali MADRS w stosunku do wartości początkowej) oraz remisję (otrzymanie wartości w skali MADRS ≤10) w badaniu REVIVE raportowano u większego odsetka pacjentów w grupie leczonej wertioksetyną, co wskazuje na przewagę wertioksetyny nad agomelatyną. Różnica ta jest statystycznie istotna w obserwacji zarówno po 8 jak i 12 tyg.

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności – punkty dychotomiczne - remisja i odpowiedź na leczenie wg skali MADRS (REVIVE)

Punkt końcowy	OB	n/N (%)		OR (95% CI); p	RD (95% CI); p	NNT/NNH (95% CI)
		WOR	AGO			
Remisja	8 tyg.	102/252 (40,5)	71/241 (29,5)	1,63 (1,12; 2,37); <b>p = 0,0107</b>	11,02 (2,66; 19,37); <b>p = 0,0098</b>	9,08 NNT (5,16; 37,63) NNT
	12 tyg.	139/252 (55,2)	95/241 (39,4)	1,89 (1,32; 2,37); <b>p = 0,0005</b>	15,74 (7,03; 24,44); <b>p = 0,0004</b>	6,35 NNT (4,09; 14,21) NNT
Odpowiedź na leczenie	8 tyg.	155/252 (61,5)	114/241 (47,3)	1,78 (1,24; 2,55); <b>p = 0,0016</b>	14,21 (5,50; 22,91); <b>p = 0,0014</b>	7,04 NNT (4,36; 18,18) NNT*
	12 tyg.	176/252 (69,8)	135/241 (56,0)	1,82 (1,26; 2,63); <b>p = 0,0015</b>	13,82 (5,38; 22,27); <b>p = 0,0013</b>	7,23 NNT (4,49; 18,60) NNT

Remisja - definiowana jako otrzymanie wartości MADRS  $\leq 10$ ; odpowiedź na leczenie, definiowana jest jako  $>50\%$  poprawa wartości MADRS w stosunku do wartości początkowej.

Wartość RD podano w punktach procentowych.

\* Wartość prezentowana w tab. 27 na str. 68 AKL wnioskodawcy: 15,47 NNT (68,40 NNH; 6,95 NNT)

#### Skróty:

AGO – agomelatyna; CI - przedział ufności; n - liczba zdarzeń; N - liczba osób w badanej grupie; NNT - liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH - liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR - iloraz szans; OB – okres obserwacji; RD - różnica ryzyka; WOR - worioksetyna

#### Opis użytych skal:

MADRS - skala depresji Montgomery-Asberg - oceny nasilenia depresji – wyższy wynik w skali MADRS oznacza większe nasilenie objawów depresji.

### Wyniki porównania pośredniego

Z powodu braku dowodów naukowych stwarzających możliwość przeprowadzenia bezpośredniego porównania worioksetyny z sertralina i wenlafaksyną, które przyjęto za komparatory w AKL przedłożonej przez wnioskodawcę, zdecydowano się na porównanie pośrednie, wykonane metodą Buchera. Porównanie wykonano na danych z badań REVIVE (WOR vs AGO), Kasper 2013 (AGO vs SER, analiza *post hoc* w podgrupie, na populacji chorych z MDD stosujących leki przeciwdepresyjne przynajmniej raz w ciągu roku przed włączeniem do badania - populacja nieco szersza niż uwzględniona w pozostałych badaniach) oraz STAR\*D (SER vs WEN, badanie niezaślepienie).

### Odpowiedź na leczenie

Odpowiedź na leczenie każdym badaniem mierzono przy wykorzystaniu innej ankiety, jednakże wnioskodawca zdecydował się przeprowadzić porównanie pośrednie wykorzystując poniższe wyniki, uzasadniając, iż nie wydaje się, aby pomiary były na tyle zależne od stosowanych ankiet, że otrzymano istotne różnice w wynikach. Otrzymane wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę worioksetyny w porównaniu do agomelatyny, sertraliny i wenlafaksyny.

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności - odpowiedź na leczenie - porównanie pośrednie

Badanie	Definicja punktu końcowego	Interwencja	OB	n/N (%)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Porównanie pośrednie OR (95% CI)	Porównanie pośrednie RD (95% CI)
REVIVE	>50% poprawa wartości MADRS w stosunku do wartości początkowej	WOR	8 tyg.	155/252 (61,5)	1,78 (1,24; 2,55)	14,21 (5,50; 22,91)	-	-
		AGO		114/241 (47,3)				
Kasper 2013	>50% poprawa wartości HAM-D w stosunku do wartości początkowej	SER	6 tyg.	(55,2)	0,60 (0,32; 1,11)	-11,99 (-26,30; 2,32)	WOR vs SER <b>2,97 (1,45; 6,09)</b>	WOR vs SER <b>26,20 (9,45; 42,95)</b>
		AGO		(67,5)				
STAR*D	>50% poprawa wartości QIDS-SR-16 w stosunku do wartości początkowej	WEN	14 tyg.	70/250 (28,0)	1,08 (0,72; 1,61)	1,53 (-6,37; 9,43)	WOR vs WEN <b>2,75 (1,21; 6,26)</b>	WOR vs SER <b>24,67 (6,15; 43,19)</b>
		SER		63/238 (26,5)				

Wartość RD podano w punktach procentowych.

#### Skróty:

AGO – agomelatyna; CI - przedział ufności; OR - iloraz szans; n - liczba zdarzeń; N - liczba osób w badanej grupie; OB – okres obserwacji; RD - różnica ryzyka; SER – sertralina; WEN – wenlafaksyna; WOR - worioksetyna.

#### Opis użytych skal

MADRS - skala depresji Montgomery-Asberg - oceny nasilenia depresji – wyższy wynik w skali MADRS oznacza większe nasilenie objawów depresji.

HAM-D – służy do oceny zaburzeń depresyjnych w psychiatrii ogólnej, wyższy wynik w skali HAM-D oznacza większe nasilenie objawów depresji.

QIDS-SR-16 – 16-stopniowa szybka ocena objawów depresyjnych wg klinicysty, formularz wypełniany przez pacjenta samodzielnie (niższy wynik oznacza mniejszy wpływ choroby na pacjenta)

## Remisja

Przeprowadzone przez analityków Agencji obliczenia dot. parametru RD porównania SER vs AGO, i konsekwentnie porównanie pośrednie WOR vs SER (obliczenia przeprowadzane w programie Review Manager 5.3, oraz Excel) różnią się od obliczeń przedstawionych przez wnioskodawcę. Uzyskany przez analityków wynik RD porównania pośredniego WOR vs SER wskazuje na brak istotności statystycznej (wyniki przeglądów Brignone 2016 i NICE 2015 również wskazują na brak istotności w jego zakresie), podczas gdy wynik wnioskodawcy wskazuje na istotną statystycznie różnicę w zakresie remisji na korzyść wortioksetyny. W związku z powyższym wg analityków Agencji porównania pośrednie wortioksetyny z sertralina i wenlafaksyną nie wykazały istotnych statystycznie różnic w zakresie remisji.

W badaniu REVIVE remisję oceniano wg skali MADRS, w badaniu Kasper 2013 nie raportowano odsetka pacjentów, u których obserwowano remisję - wartość szacowano na podstawie wyników nasilenia depresji w skali HAM-D (AKL wnioskodawcy aneks 10, str. 177), w badaniu STAR\*D natomiast oceniano remisję wg skali HAM-D.

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności - remisja - porównanie pośrednie

Badanie	Definicja punktu końcowego	Interwencja	OB	n/N (%)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Porównanie pośrednie OR (95% CI)	Porównanie pośrednie RD (95% CI)
REVIVE	całkowity wynik MADRS ≤ 10	WOR	8 tyg.	102/252 (40,5)	1,63 (1,12; 2,37)	11,02 (2,66; 19,37)	-	-
		AGO		71/241 (29,5)				
Kasper 2013	*całkowity wynik wg HAM-D ≤ 7	SER	6 tyg.	ok 24/96 (24,5)	0,84 (0,69;2,09)	-2,5 (-15,57; 10,57)*	WOR vs SER 1,94 (0,99; 3,79)	WOR vs SER 13,52(-1,99; 29,03)**
		AGO		ok 22/80 (27,9)				
STAR*D	całkowity wynik wg HAM-D ≤ 7	WEN	14 tyg.	62/250 (24,8)	1,54 (0,99; 2,39)	7,15 (-0,07; 14,37)	WOR vs WEN 1,26 (0,56; 2,81)	WOR vs WEN 6,37 (-10,74; 23,48***)
		SER		42/238 (17,6)				

Wartość RD podano w punktach procentowych.

\* Wartość prezentowana w tab. 29 na str. 70 AKL wnioskodawcy: -3,38 (-13,90; 7,10)

\*\* Wartość prezentowana w tab. 30 na str. 70 AKL wnioskodawcy: 14,40 (0,98; 27,82), wnioskodawca opisuje ten wynik jako istotny statystycznie

\*\*\* Wartość prezentowana w tab. 30 na str. 70 AKL wnioskodawcy: 7,25 (-7,99; 22,49)

Skróty:

AGO – agomelatyna; CI - przedział ufności; OR - iloraz szans; n - liczna zdarzeń; N - liczba osób w badanej grupie; OB – okres obserwacji; RD - różnica ryzyka; SER - sertralina, WEN - wenlafaksyna; WOR - wortioksetyna.

Opis użytych skal:

MADRS - skala depresji Montgomery-Asberg - oceny nasilenia depresji – wyższy wynik w skali MADRS oznacza większe nasilenie objawów depresji.

HAM-D – służy do oceny zaburzeń depresyjnych w psychiatrii ogólnej, wyższy wynik w skali HAM-D oznacza większe nasilenie objawów depresji.

## Skuteczność praktyczna

Do analizy skuteczności praktycznej w AKL wnioskodawcy włączono dwa opisy przypadków. Publikacje oraz wyniki opisano w AKL wnioskodawcy na str. 72.

### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

#### Porównanie bezpośrednie

W badaniu REVIVE jedynie w zakresie odetka pacjentów doświadczających nudności w czasie obserwacji 12 tyg. różnica była istotna statystycznie, wskazując istotnie częstsze występowanie nudności w grupie wortioksetyny niż agomelatyny (OR=1,93, 95% CI=(1,11; 3,36)) oraz różnica ryzyka (RD=7,11 p.p., 95% CI=(1,31; 12,92)). Dla pozostałych analizowanych punktów końcowych nie wykazano istotnych różnic, szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Wyniki analizy bezpieczeństwa wortioksetyna vs agomelatyna – okres obserwacji 12 tyg. (REVIVE)

Punkt końcowy	n/N (%)		OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNH/NNT (95%CI)
	WOR	AGO			
AE związane z leczeniem	137/253 (54,2%)	127/242 (52,5%)	1,07 (0,75; 1,52), p = 0,7095	1,67 (-7,12; 10,46), p = 0,7095	59,85 NNH (9,56 NNH; 14,04 NNT)
Przerwanie leczenia z powodu AE	15/253 (5,9%)	23/242 (9,5%)	0,60 (0,31; 1,18); p = 0,1387	-3,58 (-8,28; 1,13); p = 0,1363	27,97 NNT (12,08 NNH; 88,64 NNT)
Ciężkie AE	3/253 (1,2%)	4/242 (1,7%)	0,71 (0,16; 3,22); p = 0,6614	-0,47 (-2,56; 1,62); p = 0,6610	214,08 NNT (61,70 NNH; 39,14 NNT)
Przerwanie leczenia z powodu poważnych AE	3/253 (1,2%)	1/242 (0,4%)	2,89 (0,30; 28,00); p = 0,3592	0,77 (-0,79; 2,33); p = 0,3316	129,44 NNH (42,88 NNH; 127,05 NNT)
Zgony	0/253 (0,0%)	0/242 (0,0%)	-	0,00 (-0,79; 0,79); p = 1,0000	N.A. NNH (126,82 NNT; 126,82 NNH)
Zachowania samobójcze	0/253 (0,0%)	0/242 (0,0%)	-	0,00 (-0,79; 0,79); p = 1,0000	N.A. NNH (126,82 NNT; 126,82 NNH)
Myśli samobójcze z samookaleczaniem	0/253 (0,0%)	0/242 (0,0%)	-	0,00 (-0,79; 0,79); p = 1,0000	N.A. NNH (126,82 NNT; 126,82 NNH)
Nudności	41/253 (16,2%)	22/242 (9,1%)	1,93 (1,11; 3,36); p = 0,0190	7,11 (1,31; 12,92); p = 0,0164	14,06 NNH (7,74*; 76,56) NNH
Ból głowy	26/253 (10,3%)	32/242 (13,2%)	0,75 (0,43; 1,30); p = 0,3094	-2,95 (-8,62; 2,73); p = 0,3089	33,94 NNT (36,64 NNH; 11,60 NNT)
Zawroty głowy	18/253 (7,1%)	28/242 (11,6%)	0,59 (0,31; 1,09); p = 0,0907	-4,46 (-9,58; 0,67); p = 0,0884	22,44 NNT (149,16 NNH; 10,44 NNT)
Senność	10/253 (4,0%)	19/242 (7,9%)	0,48 (0,22; 1,06); p = 0,0699	-3,90 (-8,05; 0,25); p = 0,0658	25,65 NNT (392,85 NNH; 12,42 NNT)
AE związane ze snem	28/253 (11,1%)	26/242 (10,7%)	1,03 (0,59; 1,82); p = 0,9082	0,32 (-5,17; 5,82); p = 0,9081	309,22 NNH (17,19 NNH; 19,35 NNT)
AE związane z funkcjami seksualnymi	1/253 (0,4%)	0/242 (0,0%)	2,88 (0,12; 71,07); p = 0,5176	0,40 (-0,71; 1,50); p = 0,4817	253,00 NNH (66,83 NNH; 141,67 NNT)
Zmiany istotne klinicznie	0/253 (0,0%)	1/242 (0,4%)	0,32 (0,01; 7,83); p = 0,4831	-0,41 (-1,54; 0,71); p = 0,4718	242,00 NNT (140,37 NNH; 64,98 NNT)

Wartość RD podano w punktach procentowych.

\* Wartość prezentowana w tab. 40 na str. 77 AKL wnioskodawcy: 1,74

Skróty:

AE – zdarzenia niepożądane, CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; n – liczna zdarzeń; N – liczba osób w badanej grupie; NNT – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba pacjentów, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; RD – różnica ryzyka.

## Porównanie pośrednie

### Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

W celu przeprowadzenia porównania pośredniego WOR vs SER oraz WOR vs WEN, zestawiono wyniki badań REVIVE, Kasper 2013 oraz STAR\*D. Poniżej przedstawiono poszczególne wyniki z badań, oraz porównana pośrednie dla przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Otrzymane wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę wortioksetyny w porównaniu do sertraliny i wenlafaksyny.

Tabela 22. Analiza bezpieczeństwa - przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych - porównanie pośrednie

Badanie	Interwencja	OB	n/N (%)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	Porównanie pośrednie OR (95% CI)	Porównanie pośrednie RD (95% CI)
REVIVE	WOR	8 tyg.	15/253 (5,9%)	0,60 (0,31; 1,18)	-3,58 (-8,28; 1,13)	-	-
	AGO		23/242 (9,5%)				
Kasper 2013	SER	6 tyg.	(12,2%)	3,67 (1,00; 13,49)	8,75 (0,93; 16,57)	WOR vs SER <b>0,16 (0,04; 0,71)</b>	WOR vs SER <b>-12,33 (-21,46; -3,20)</b>
	AGO		(3,7%)				
STAR*D	WEN	14 tyg.	53/250 (21,2%)	1,01 (0,65; 1,56)	0,19 (-7,05; 7,43)	WOR vs WEN <b>0,16 (0,04; 0,71)</b>	WOR vs WEN <b>-12,52 (-24,17; -0,87)</b>
	SER		50/238 (21,0%)				

Wartość RD podano w punktach procentowych.

AGO – agomelatyna; CI - przedział ufności; OR - iloraz szans; n - liczna zdarzeń; N - liczba osób w badanej grupie; RD - różnica ryzyka; SER – sertralina; WEN – wenlafaksyna; WOR - wortioksetyna.



## Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W ramach AKL wnioskodawca przedstawił wyniki poszerzonej analizy bezpieczeństwa, do której włączono badania Alvarez 2012 oraz Wang 2015, porównujące bezpośrednio WOR vs WEN. Wnioskodawca opisał istotne różnice w zakresie (tam gdzie to możliwe, wykonano metaanalizę):

- przerwania leczenia związanego ze zdarzeniami niepożądanymi – niższa częstość w grupie WOR,
- AE związanych z dysfunkcją seksualną - niższa częstość w grupie WOR,
- nadmiernej potliwości - niższa częstość w grupie WOR, (wyniki liczbowe OR i RD zawarte w tab. 58 na str. 90 AKL wnioskodawcy wskazują na brak istotności, podczas gdy wnioskodawca opisuje ten wynik jako istotny)
- zawrotów głowy - niższa częstość w grupie WOR,
- suchości w ustach - niższa częstość w grupie WOR,
- zmniejszonego apetytu - niższa częstość w grupie WOR,
- zaparć - niższa częstość w grupie WOR,
- bezsenności - niższa częstość w grupie WOR,
- anorgazmii - niższa częstość w grupie WOR, (wyniki liczbowe dla OR zawarte w tab. 70 na str. 99 AKL wnioskodawcy wskazują na brak istotności, podczas gdy wnioskodawca opisuje ten wynik jako istotny)
- drgawek - niższa częstość w grupie WOR (wyniki liczbowe dla OR zawarte w tab. 73 na str. 100 AKL wnioskodawcy wskazują na brak istotności, podczas gdy wnioskodawca opisuje ten wynik jako istotny).

Nie wykazano istotnej różnicy w zakresie: dowolnych AE, AE związanych z leczeniem, ciężkich AE, zgonów, zachowań samobójczych, nudności, bólów głowy, przypadkowego przedawkowania, biegunki, wymiotów, zmęczenia, zapalenia nosogardzieli, niewyraźnego widzenia, opóźnienia ejakulacji, zaburzeń erekcji.

Szczegółowe wyniki znajdują się w AKL wnioskodawcy w rozdziale 11. na str. 82-100.

### 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

#### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono dodatkowych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa, które spełniałyby kryteria włączenia do analizy weryfikacyjnej.

#### 4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

##### Ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Brintellix

Według ChPL Brintellix do bardzo częstych (>1/10) działań niepożądanych należą nudności, natomiast do częstych działań (1/100 do <1/10) należą: nietypowe sny, zawroty głowy, biegunka, zaparcia, wymioty, świąd włącznie z uogólnionym świądem.

Ponadto ChPL opisuje, że nudności były na ogół łagodne lub umiarkowane i występowały w ciągu pierwszych dwóch tygodni leczenia. Działania były zazwyczaj przemijające i na ogół nie prowadziły do przerwania leczenia. Działania niepożądane na układ pokarmowy, takie jak nudności, występowały częściej u kobiet niż u mężczyzn.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania zawarte ChPL Brintellix dotyczą m.in.:

##### *Dzieci i młodzież*

Produkt leczniczy Brintellix nie jest zalecany w leczeniu depresji u pacjentów w wieku poniżej 18 lat, ponieważ bezpieczeństwo stosowania i skuteczność wortioksetyny nie zostały ustalone w tej grupie wiekowej. W badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży leczonych innymi lekami przeciwdepresyjnymi zachowania samobójcze (próby samobójcze i myśli samobójcze) oraz wrogość (głównie agresja, zachowania buntownicze, gniew) obserwowano częściej niż u pacjentów leczonych placebo.

##### *Samobójstwo/myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego*

Depresja jest związana ze zwiększonym ryzykiem myśli samobójczych, samouszkodzeń i samobójstwa (zdarzeń związanych z samobójstwem). Ryzyko to utrzymuje się do czasu znaczącej remisji. Ponieważ poprawa może nie nastąpić w ciągu pierwszych kilku tygodni leczenia lub dłużej, pacjenci powinni pozostawać pod ścisłą kontrolą, aż do czasu wystąpienia poprawy. Doświadczenie kliniczne wskazuje, że ryzyko samobójstwa może wzrastać na wczesnym etapie powrotu do zdrowia.

### *Napady drgawkowe*

Stosowanie leków przeciwdepresyjnych wiąże się z ryzykiem wystąpienia napadów drgawkowych. Dlatego należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie produktem leczniczym Brintellix u pacjentów z napadami drgawkowymi w wywiadzie lub u pacjentów z niestabilną padaczką. Leczenie należy zawsze przerwać, jeśli u pacjenta wystąpią napady drgawkowe lub jeśli wzrośnie częstość ich występowania.

### *Zespół serotoninowy lub złośliwy zespół neuroleptyczny*

Po zastosowaniu produktu leczniczego Brintellix może wystąpić zespół serotoninowy (SS) lub złośliwy zespół neuroleptyczny (NMS), choroby potencjalnie zagrażające życiu. Ryzyko wystąpienia SS lub NMS wzrasta podczas jednoczesnego stosowania serotoninergicznych substancji czynnych (w tym tryptanów), produktów leczniczych zaburzających metabolizm serotoniny (w tym inhibitorów MAO), leków przeciwpsychotycznych i innych antagonistów dopaminy. Należy monitorować pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów SS lub NMS.

### *Mania/łagodny stan maniakalny*

Brintellix należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z manią/łagodnymi stanami maniakalnymi w wywiadzie, a w razie wejścia pacjenta w fazę maniakalną leczenie należy przerwać.

### *Krwawienia*

Po zastosowaniu leków typu SSRI lub SNRI rzadko zgłaszano występowanie zaburzeń krwawienia, takich jak krwawe wylewy podskórne, plamica i inne zdarzenia krwotoczne, takie jak krwawienia z przewodu pokarmowego lub z dróg rodnych. Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów przyjmujących leki przeciwkrzepliwie i (lub) produkty lecznicze o znanym działaniu na czynność płytek krwi (np. atypowe leki antypsychotyczne i fenotiazyny, większość trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, niesteroidowe leki przeciwzapalne, kwas acetylosalicylowy) oraz u pacjentów ze znaną skłonnością do krwawień/zaburzeń krwawienia.

### *Hiponatremia*

Hiponatremia, prawdopodobnie spowodowana niewłaściwym wydzielaniem hormonu antydiuretycznego (SIADH), była rzadko zgłaszana po zastosowaniu leków przeciwdepresyjnych o działaniu serotoninergicznym (inhibitorów SSR, inhibitorów SNR). Należy zachować ostrożność u pacjentów z czynnikami ryzyka, takich jak osoby w podeszłym wieku, pacjenci z marskością wątroby lub pacjenci przyjmujący leki, o których wiadomo, że wywołują hiponatremię. Należy rozważyć przerwanie stosowania produktu leczniczego Brintellix u pacjentów z objawami hiponatremii i wdrożyć odpowiednie postępowanie medyczne.

### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Brintellix u pacjentów w podeszłym wieku z ciężkimi epizodami depresji są ograniczone. Dlatego należy zachować ostrożność lecząc pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat dawkami większymi niż 10 mg wortioksetyny podawanymi raz na dobę.

W ramach AKL wnioskodawcy w dniu 22.10.2018 r. przeprowadzono wyszukiwanie dodatkowych informacji i komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania produktu leczniczego Brintellix na stronach: URPL, EMA/EudraVigilance, FDA/MedWatch, DrugLib i WHO/Uppsala Monitoring Centre. Na stronach URPL, WHO oraz DrugLib nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa.

Na stronie EMA podano informacje dotyczące związane z ryzykiem stosowania Brintellixu: najczęstszym zdarzeniem niepożądanym są nudności (obserwowane u 1 na 10 pacjentów). Większość działań niepożądanych ma charakter łagodny do umiarkowanego, zwykle są krótkotrwałe, natomiast występują w ciągu pierwszych dwóch tygodni od rozpoczęcia leczenia. Brintellix powinien być używany z ostrożnością, czasem w zwiększonej dawce u pacjentów przyjmujących inne leki; nie powinien być stosowany łącznie z lekami typu MAOi lub typu selektywnych inhibitorów monoaminooksydazy A.

W ramach wyszukiwania przez analityków Agencji w dniu 31.01.2019 odnaleziono nowsze informacje na stronie EudraVigilance. Baza dostarcza danych dotyczących 2406 przypadków, w których raportowano działania niepożądane związane z zastosowaniem leku Brintellix do stycznia 2019 r. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi przez Europejską Agencję Leków były zaburzenia psychiatryczne (799 przypadków), często również raportowano zaburzenia układu nerwowego (633 przypadków), zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania (551 przypadków) oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (652 przypadków). Na stronach URPL, EMA oraz FDA nie odnaleziono innych ostrzeżeń komunikatów dotyczących bezpieczeństwa.

### 4.3. Komentarz Agencji

Do analizy skuteczności klinicznej wnioskodawca włączył 3 przeglądy systematyczne – Brignone 2016, Evans 2016 oraz Sowa-Kućma 2017, a także 1 raport HTA – NICE 2015. Należy mieć na uwadze, że badania Brignone 2016 oraz Sowa-Kućma 2017 są przeglądami o niskiej jakości, a badanie Evans 2016 o umiarkowanej jakości, dodatkowo przegląd Brignone 2016 był sponsorowany przez producenta wortioksetyny.

Porównanie leków w przeglądzie Brignone 2016 wykonane jest na podstawie tych samych badań, które wnioskodawca włączył do swojej AKL, tj. REVIVE, Kasper 2013, STAR\*D. W zakresie remisji wykazano statystycznie istotnie wyższą częstość remisji w grupie wortioksetyny w porównaniu z agomelatyną, również w przypadku porównania z sertralina i wenlafaksyną wykazano wyższą częstość remisji w grupie wortioksetyny jednakże wyniki nie były istotne statystycznie. W przypadku oceny częstości wycofywania pacjentów z badania ze względu na zdarzenia niepożądane, wynik porównania z agomelatyną nie był istotny statystycznie, natomiast porównania z sertralina i wenlafaksyną wykazały istotnie statystycznie niższą częstość zdarzeń w grupie wortioksetyny. Wnioski wyciągnięte przez autorów analizy NICE 2015 były zbieżne z wnioskami autorów publikacji Brignone 2016.

W publikacjach Evans 2016 oraz Sowa-Kućma 2017 nie przeprowadzono analizy ilościowej służącej porównaniu wortioksetyny z agomelatyną, sertralina lub wenlafaksyną w populacji pacjentów z MDD po niepowodzeniu lub niewystarczającej odpowiedzi na leczenie lekami z grupy SNRI lub SSRI. W opracowaniu Evans 2016, w którym oceniano wpływ antydepresantów na aktywność zawodową u pacjentów z MDD opisano, że w populacji pacjentów po niepowodzeniu lub niewystarczającej odpowiedzi na leczenie lekami z grupy SNRI lub SSRI, wortioksetyna znacząco zwiększa wyniki dotyczące funkcjonowania w pracy w porównaniu do agomelatyny, co zmierzono przy wykorzystaniu kwestionariusza WLQ oraz podskali dot. pracy w kwestionariuszu SDS. W publikacji Sowa-Kućma 2017 dla przedmiotowej populacji włączone zostało tylko badanie REVIVE na podstawie którego wnioskowano, że wortioksetyna może być bardziej skuteczna od agomelatyny.

Analiza kliniczna dostarczona przez wnioskodawcę opierała się na bezpośrednim porównaniu wortioksetyny z agomelatyną, a także porównaniu pośrednim przeprowadzonym metodą Buchera dla porównania wortioksetyny z sertralina i wenlafaksyną, dla których nie zidentyfikowano żadnych badań bezpośrednio porównujących je z ocenianą interwencją.

Wyniki badań włączonych do przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej wskazują na lepszą skuteczność wortioksetyny względem wybranych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD przyjmujący leki z grupy SSRI lub SNRI przed rozpoczęciem leczenia wortioksetyną oraz komparatorami. W porównaniu bezpośrednim z agomelatyną w badaniu REVIVE wykazano istotną przewagę wortioksetyny zarówno po 8 jak i 12 tyg. obserwacji w zakresie większości ocenianych punktów, tj.: zmiany nasilenia depresji wg skali MADRS, odpowiedzi na leczenie (>50% poprawa wartości w skali MADRS w stosunku do wartości początkowej), remisji (otrzymanie wartości w skali MADRS  $\leq 10$ ), nasilenia lęku wg skali HAM-A, nasilenia depresji wg skali CGI-S, stanu pacjenta wg skali CGI-I, ogólnej sprawności życiowej wg skali SDS, jakości życia wg kwestionariusza EQ-5D, funkcjonowania w rodzinie wg skali DFFS. Jedynie w przypadku oceny ograniczeń w pracy wg kwestionariusza WLQ po 12 tyg. nie wykazano istotnej różnicy, podczas gdy po 8 tyg. różnica ta była istotna.

W ramach porównania pośredniego wortioksetyny z sertralina i wenlafaksyną na podstawie włączonych przez wnioskodawcę badań możliwe była analiza jedynie odpowiedzi na leczenie i remisji. Otrzymane wyniki porównania pośredniego w zakresie odpowiedzi na leczenie wskazują na istotną statystycznie przewagę wortioksetyny w porównaniu do sertraliny i wenlafaksyny. Natomiast dla remisji, wnioskodawca interpretuje parametr OR w porównaniu z sertralina oraz wenlafaksyną (OR i RD) jako nieistotny statystycznie. W zakresie remisji wg wnioskodawcy jedynie RD pokazuje istotną statystycznie przewagę wortioksetyny nad sertralina, jednakże obliczenia dot. RD przeprowadzone przez analityków Agencji, oraz wyniki przeglądów Brignone 2016 i NICE 2015 wskazują na brak istotności statystycznej w jego zakresie.

Należy mieć na uwadze, że powyższe porównania pośrednie związane są z ograniczeniami, w przypadku remisji porównanie opiera się o oszacowany przez wnioskodawcę odsetek pacjentów osiągających ten punkt (z wykorzystaniem wyników dla ciągłego punktu końcowego), a w przypadku obu punktów końcowych ich ocena w badaniach była przeprowadzona z wykorzystaniem różnych skal. Również jakość badań wykorzystanych do porównania pośredniego wiązała się z ograniczeniami - badanie Kasper 2013 jest analizą post-hoc w podgrupach badań RCT, natomiast badanie STAR\*D jest badaniem bez zaślepienia.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

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

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.2. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności finansowania leku Brintellix (tabl. powł., 10 mg, 28 tabl.; EAN 5702157142187) ze środków publicznych w leczeniu dużych epizodów depresyjnych (MDD, ang. Major Depression Disorder) u dorosłych, u których w leczeniu bieżącego epizodu nie uzyskano poprawy mimo zastosowania leku z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI) lub z grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI).

Analizę wykonano z perspektywy podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych (NFZ) oraz z perspektywy połączonej tego podmiotu i świadczeniobiorcy (pacjenta).

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę kosztów-żyteczności.

W pierwszej części model wykorzystuje drzewo decyzyjne, natomiast w drugiej łańcuch Markowa.

Jako komparatory wortioksetyny wybrano: agomelatynę, sertralinę oraz wenlafaksynę.

Dla przejrzystości w niniejszej pracy przyjęto jednak, że jeśli komparatorem wortioksetyny jest sertralina, wówczas jako lek wcześniejszy stosowano wenlafaksynę. Jeśli komparatorem jest zaś wenlafaksyna, wówczas — analogicznie — lekiem 1. wyboru była sertralina. W przypadku porównania wortioksetyny z agomelatyną, za lek 1. wyboru uznano sertralinę, ponieważ jest to lek o największym udziale w rynku leków przeciwdepresyjnych.

W ramach kolejnych linii leczenia przyjęto, że pacjenci stosują terapię o charakterystyce wynikającej ze średniej skuteczności i bezpieczeństwa leków przeciwdepresyjnych stosowanych w badaniu STAR\*D (*Rush 2006*).

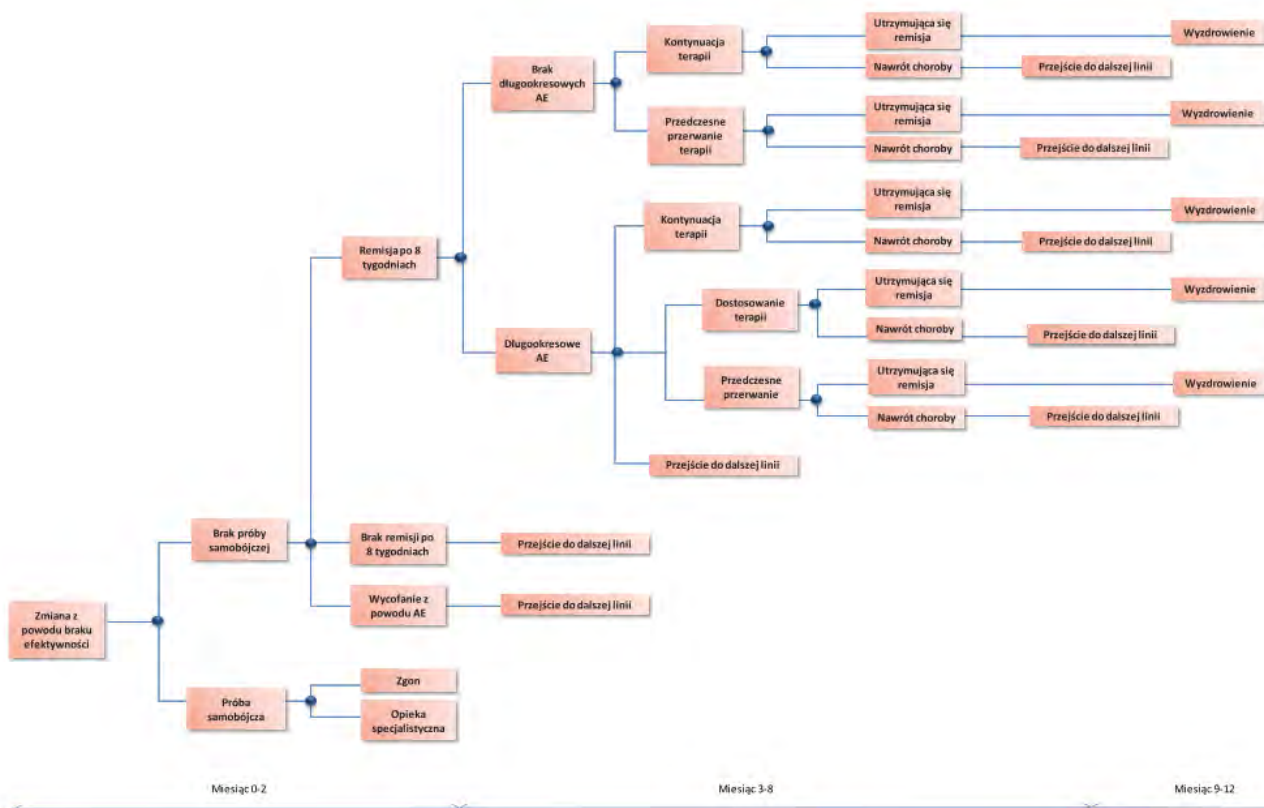
Struktura modelu dopuszcza możliwość uwzględnienia próby samobójczej wśród pacjentów, spowodowanej niepowodzeniem wcześniejszej linii leczenia. W analizie pominięto to ryzyko, ponieważ prawdopodobieństwo podjęcia próby samobójczej jest w oryginalnym modelu takie samo dla wszystkich terapii (na podstawie badania *Khan 2001*), w którym nie stwierdzono jednego konkretnego leku przeciwdepresyjnego związanego ze wzrostem ryzyka zgonu). Oznacza to, że ryzyko podjęcia próby samobójczej nie różnicuje terapii, a uwzględnienie tego parametru wymagałoby przyjęcia założeń dotyczących m.in. kosztu zgonu i opieki specjalistycznej (w przypadku próby samobójczej niezakończonych zgonem), co skomplikowałoby parametryzację modelu bez różnicowania analizowanych opcji. Na początku okresu objętego modelem wszyscy pacjenci znajdują się w fazie ostrej. Po tym czasie pacjenci mogą znaleźć się w jednym z trzech stanów: remisji, braku remisji lub wycofania z terapii z powodu działań niepożądanych.

W czasie fazy ostrej wszyscy pacjenci mogą doświadczyć krótkookresowych działań niepożądanych związanych z farmakoterapią, tj. zaburzeń seksualnych, suchości w ustach, mdłości, pocenia się, bólu głowy, senności, biegunki, bezsenności, zawrotów głowy. Zdarzenia te wpływają zarówno na użyteczność, jak i na koszty. W przypadku braku osiągnięcia remisji (utożsamianego z brakiem skuteczności leku) oraz wystąpienia działań niepożądanych, prowadzących do wycofania z terapii, pacjenci rozpoczynają leczenie kolejnym lekiem przeciwdepresyjnym.

Pacjenci, którzy uzyskali remisję w czasie 8 tygodni, wchodzą do fazy podtrzymującej, trwającej do 6 miesięcy (3.-8. miesiąc w modelu). W tym czasie część z nich może doświadczać długookresowych zdarzeń niepożądanych związanych z terapią (zaburzenia seksualne, zwiększenie masy ciała, bezsenność). Osoby, u których nie wystąpiły długookresowe zdarzenia niepożądane, mogą kontynuować terapię albo ją przerwać przedwcześnie. W obu przypadkach u części z nich choroba może nawrócić i wówczas pacjenci przechodzą do 3. linii leczenia. U pozostałych remisja może się utrzymywać, prowadząc w efekcie do całkowitego wyzdrowienia pacjenta. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych pacjenci mogą kontynuować terapię, dostosować dawkę leku przeciwdepresyjnego 1 lub przerwać terapię.

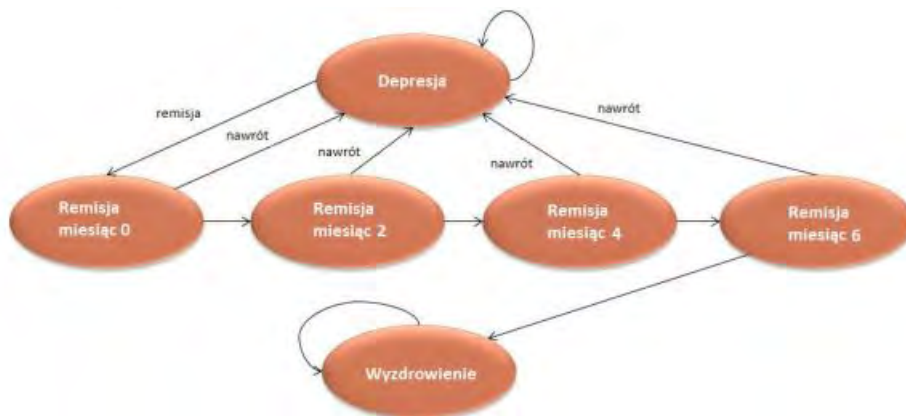
Wówczas — podobnie jak w przypadku pacjentów bez długookresowych zdarzeń niepożądanych — osoby te mogą mieć nawrót choroby (i przejść do III linii leczenia) albo remisja może się utrzymywać. Dodatkowo, część pacjentów po wystąpieniu długookresowych działań niepożądanych może od razu przejść do III linii leczenia.

### Schemat drzewa decyzyjnego



W przypadku przejścia do 3. linii leczenia pierwsze dwa miesiące są postrzegane jako faza ostra, po której następuje ocena skuteczności stosowanej farmakoterapii pod kątem osiągnięcia remisji. W kolejnych etapach następuje ocena stanu pacjenta w fazie podtrzymującej. Etap zaczynający się od przejścia pacjenta do III linii jest modelowany przy pomocy łańcucha Markowa, z dwumiesięcznymi cyklami, który zawiera stany zdrowotne: remisja, wyzdrowienie oraz depresja.

### Schemat modelu Markova



W analizie, zgodnie z autorami pierwotnego modelu przyjęto jednoroczny horyzont czasowy, co wynika z przeciętnego czasu trwania epizodu depresji. W przypadku braku leczenia, epizod depresji może trwać od dwóch miesięcy do kilku lat, najczęściej jednak od pięciu do sześciu miesięcy (Lehmann 1983). Przyjęcie rocznego horyzontu czasowego wydaje się więc uzasadnione, z tego względu nie dyskutowano ani efektów, ani kosztów.

### 5.1.3. Dane wejściowe do modelu

#### Skuteczność kliniczna

W niniejszej analizie ekonomicznej przyjęto wartości parametrów dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności na podstawie oryginalnego modelu. W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym w ramach Analizy skuteczności klinicznej nie wykazano dodatkowych badań klinicznych dla wertioksetyny, na podstawie których można byłoby zaktualizować oryginalne parametry.

Skuteczność analizowanych leków w modelu obejmuje dwa punkty końcowe:

1. prawdopodobieństwo osiągnięcia remisji po dwóch miesiącach stosowania leków przeciwdepresyjnych,
2. prawdopodobieństwo nawrotu choroby (oceniane po sześciu miesiącach) w czasie fazy podtrzymującej u pacjentów, którzy osiągnęli remisję po dwóch miesiącach.

Prawdopodobieństwo remisji w czasie dwóch miesięcy wyznaczono na podstawie badania REVIVE (*Montgomery 2014*) dla wertioksetyny oraz agomelatyny. Populacją tego badania byli pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii lekiem z grupy SSRI. Dla sertraliny odsetek ten przyjęto na podstawie porównania pośredniego z wertioksetyną, przy pomocy analizy post-hoc randomizowanego badania Kasper 2013 (*Kasper 2013*), w którym porównywano lek z agomelatyną. Z kolei dane dla wenlafaksyny uzyskano z badania STAR\*D (*Rush 2006*), w którym pacjenci doświadczyli niepowodzenia terapii lub problemów z tolerancją citalopramu. Dodatkowo, badania te różniły się definicją tego punktu końcowego a także czasem jego oceny. Przeprowadzono porównanie pośrednie tych badań zgodnie z poniższym schematem. Odsetek pacjentów z remisją w przypadku kolejnych linii leczenia wyznaczono z badania STAR\*D. Szczegóły dotyczące porównania pośredniego przedstawiono w AKL.



Pacjenci, którzy doświadczyli nawrotu choroby w czasie fazy podtrzymującej, mogą zmienić terapię. Prawdopodobieństwo nawrotu jest takie same, bez względu na stosowany lek z powodu braku szczegółowych danych dla wszystkich terapii. Wartość prawdopodobieństwa pochodzi z badania (*Limosin 2004*) i jest określone jako „prawdopodobieństwo nawrotu choroby podczas stosowania efektywnej terapii”. W badaniu tym 51 pacjentów doświadczyło nawrotu choroby po pierwszym polepszeniu się ich stanu w czasie terapii, podczas gdy 308 wyzdrowiało. W kolejnych liniach leczenia prawdopodobieństwo nawrotu choroby w czasie fazy podtrzymującej wyznaczono z badania STAR\*D (*Rush 2006*). Także w przypadku przedwczesnego przerwania terapii prawdopodobieństwo nawrotu wyznaczono na podstawie badania STAR\*D.

W modelu uwzględniono także prawdopodobieństwo braku osiągnięcia stanu remisji w fazie ostrej. Wartość tego prawdopodobieństwa wyznaczono jako różnicę jedności i prawdopodobieństwa remisji oraz prawdopodobieństwa przerwania terapii z powodu działań niepożądanych (por. poniżej). W wyniku braku remisji pacjenci w modelu przechodzą do następnej linii leczenia. W modelu następuje to już po pierwszym miesiącu, ponieważ — za autorami oryginalnego modelu — w wytycznych NICE zaleca się rozważenie zmiany terapii w 3-4 tygodniu, jeżeli nie następuje widoczna poprawa chorego w czasie 2-4 tygodni (*NICE 2010*). W przypadku modelu Markowa zmiana następuje jednak po dwóch miesiącach zgodnie z długością cyklu.

W modelu pacjenci, którzy osiągnęli remisję w czasie fazy ostrej, wchodzi w fazę podtrzymującą. W fazie podtrzymującej pacjenci kontynuują terapię lekiem przeciwdepresyjnym i mogą doświadczać działań niepożądanych farmakoterapii (zaburzenia seksualne, bezsenność oraz wzrost masy ciała). W modelu pacjenci dzielą się zatem na tych, którzy:

1. nie doświadczają działań niepożądanych i mogą kontynuować terapię lub ją przedwcześnie zakończyć (po 3 miesiącach),
2. doświadczają takich działań i mogą kontynuować terapię, wymagać modyfikacji dawki leku, przedwcześnie zakończyć terapię (po 3 miesiącach) lub od razu zmienić obecnie stosowany lek przeciwdepresyjny na inny (po 1 miesiącu).

Następnie, we wszystkich przypadkach (z wyjątkiem osób, które zmieniły lek), pacjenci mogą pozostać w fazie remisji lub mieć nawrót choroby. Odpowiednie odsetki w oryginalnym modelu zostały wyznaczone przez [redacted]. W niniejszym modelu odsetki te określiło [redacted].

W ramach bezpieczeństwa oceniano:

1. przerwanie terapii z powodu działań niepożądanych przed ósmym tygodniem,
2. krótkoterminowe działania niepożądane, tj. zaburzenia seksualne, suchość w ustach, mdłości, pocenie się, bóle głowy, senność, biegunka, bezsenność, zawroty głowy;
3. długoterminowe działania niepożądane, tj. bezsenność, zaburzenia seksualne, wzrost masy ciała).

Przerwanie terapii z powodu działań niepożądanych wśród pacjentów, którzy nie uzyskali remisji, skutkujące zmianą terapii, wyznaczono przy pomocy ww. porównania pośredniego. Dla wortioksetyny oraz agomelatyny dane te pochodziły bezpośrednio z badania REVIVE. Dla sertraliny dane uzyskano z badania *Kasper 2013*, w którym porównywano pacjentów leczonych tą substancją z grupą leczoną agomelatyną, przy czym była to grupa pacjentów wcześniej leczonych przynajmniej jednym lekiem przeciwdepresyjnym w czasie poprzedniego roku (analiza post-hoc). Dla wenlafaksyny dane uzyskano z badania STAR\*D, w którym porównywano tę substancję z sertralina wśród pacjentów, którzy doświadczyli niepowodzenia terapią lub problemów z tolerancją citalopramu.

Założono, że zmiana terapii z powodu zdarzeń niepożądanych zachodzi w pierwszym miesiącu od rozpoczęcia terapii. Takie założenie jest konsekwencją wyników badania REVIVE, w którym średni czas przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych wyniósł 16 dni wśród pacjentów stosujących agomelatynę i 31 dni wśród pacjentów stosujących wortioksetynę.

Krótkoterminowe działania niepożądane w modelu mogą wystąpić w czasie fazy ostrej u wszystkich pacjentów. Dla ułatwienia, prawdopodobieństwa są niezależne od tego, czy pacjent osiągnął remisję czy nie. Dodatkowo, zdarzenia są niezależne od siebie, pacjenci mogą zatem doświadczać kilku zdarzeń. Zdarzenia niepożądane wybrano — za autorami oryginalnego modelu — na podstawie najczęściej rejestrowanych zdarzeń w badaniach nad lekami przeciwdepresyjnymi i następnie zwalidowano zgodnie z wytycznymi klinicznymi i przeglądem Cochrane (*Ciprani 2010, NICE 2010*). Prawdopodobieństwa zdarzeń niepożądanych przyjęto z publikacji REVIVE dla wortioksetyny i agomelatyny oraz z przeglądu Cochrane *Ciprani 2010* dla sertraliny i wenlafaksyny. Dla sertraliny uśredniano wyniki z wszystkich badań vs inne SSRI oraz nowsze leki przeciwdepresyjne.

Długoterminowe działania niepożądane mogą wystąpić po 2. miesiącu (aż do 8. miesiąca u pacjentów w stanie remisji). Wybór ich nastąpił — za autorami oryginalnego modelu — na podstawie interpretacji wytycznych NICE oraz przeglądu Cochrane (*NICE 2010, Taylor 2013*). Wartości prawdopodobieństwa przyjęto na podstawie długookresowych badań klinicznych dla każdej z farmakoterapii. W przypadku wortioksetyny dane pochodzą z czterech długookresowych badań, będących przedłużeniem badań krótkookresowych (*Alam 2014, Baldwin 2012, NCT00761306, NCT01323478*). Autorzy oryginalnego modelu mieli dostęp do danych szczegółowych i wyznaczyli odsetki działań niepożądanych wśród pacjentów, którzy osiągnęli stan remisji na początku badania długoterminowego.

Dla agomelatyny wartości prawdopodobieństwa przyjęto z badania nt. zapobiegania nawrotu choroby, w którym porównywano ryzyko nawrotu u pacjentów kontynuujących terapię agomelatyną z pacjentami, którzy przegrali jej stosowanie po wstępnej odpowiedzi na leczenie (po 8 lub 10 tygodniach) (*Goodwin 2009*). Z kolei w badaniu *Beť 2013* przedstawiono dane dotyczące długoterminowych zdarzeń niepożądanych dla sertraliny oraz wenlafaksyny.

W modelu dzielono pacjentów, którzy osiągnęli remisję po 8 tygodniach, ze względu na doświadczenie lub niedoświadczenie długoterminowych działań niepożądanych.

### Uwzględnione koszty

Cenę komparatorów (w przeliczeniu za 1 DDD), tj. sertraliny oraz wenlafaksyny, przyjęto na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27.12.2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków lub danych DGL z października 2018 r. dotyczących liczby ref. opakowań oraz kwoty refundacji. Wykorzystano niższy koszt za DDD. Średnie koszty dla każdej z substancji czynnych wyznaczono jako sumę iloczynów cen poszczególnych preparatów za 1 DDD oraz ich udziałów w rynku (wg danych DGL z okresu styczeń-październik 2018).

Ponadto przyjęto, że koszt farmakoterapii w ramach III linii leczenia będzie równy średniej cenie DDD (z obu perspektyw) ważonej udziałami sprzedaży wg DDD dla wszystkich refundowanych obecnie leków przeciwdepresyjnych (grupy limitowe: 183.0, 184.0, 187.0, 225.0, 225.1, 227.0).

Jako koszt kolejnych linii leczenia przyjęto zaś cenę detaliczną najdroższego spośród najtańszych kosztów NFZ za DDD leku, który dopełnia 15% obrotu ilościowego, liczonego według DDD, zrealizowanego wśród wszystkich refundowanych leków przeciwdepresyjnych w roku. Należy zauważyć, że takie podejście jest konserwatywne, gdyż przyjęcie niskich cen powoduje, że duży odsetek pacjentów przechodzących do kolejnych linii leczenia w ramach modelu (czyli dla komparatorów) stosuje tanie leczenie, obniżając średnie koszty w gałęzi komparatora.

Przyjęto taką metodykę (dość arbitralną), aby nie wykorzystywać najniższych cen, lecz przyjąć stosunkowo niską wartość.

### Użyteczności stanów zdrowia

Wartości użyteczności stanów zdrowia przyjęto za autorami oryginalnego modelu. Głównym źródłem informacji na temat użyteczności w czasie fazy ostrej, po niepowodzeniu terapii w ramach I linii, było badanie REVIVE, w którym jakość życia (wyjściowa oraz po ośmiu tygodniach z uwzględnieniem tego, czy pacjenci osiągnęli czy nie stan remisji) mierzona była przy pomocy kwestionariusza EQ-5D. Dla fazy podtrzymującej wykorzystano użyteczności przedstawione w obserwacyjnym badaniu *Sobocki 2006*. W badaniu jakość życia pacjentów mierzono przy pomocy kwestionariusza EQ-5D na początku badania oraz po okresie 6 miesięcy. Wyniki w postaci użyteczności oszacowano na podstawie populacyjnych norm brytyjskich wyznaczonych metodą TTO (ang. time trade-off). Użyteczności przedstawiono w podziale na pacjentów, którzy uzyskali remisję lub jej nie uzyskali w czasie 6 miesięcy.

Nie było możliwości wykorzystania zestawu użyteczności do sparametryzowania wszystkich stanów zdrowia, ponieważ nie odnaleziono takich badań. Jednak przyjęcie zestawów wartości w obrębie każdej z faz wydaje się wystarczająco spójnym podejściem.

### Użyteczności zdarzeń niepożądanych

Ubytki użyteczności związane z doświadczanymi działaniami niepożądanymi przyjęto na podstawie badania *Sullivan 2004*. Ubytki te wyznaczono z dużego badania 2000 Medical Expenditure Panel Survey, przeprowadzonego na reprezentatywnej próbie z populacji amerykańskiej. W badaniu wykorzystano wyniki 14 888 osób powyżej 18 r. ż., które wypełniły kwestionariusz EQ-5D. Wyniki te były następnie zamienione w użyteczności na podstawie brytyjskich norm populacyjnych (metodą TTO).

Dodatkowo, przeprowadzono także przegląd systematyczny użyteczności, szczegóły przedstawia rozdz. 7. W ramach przeglądu odnaleziono dziesięć badań pierwotnych oraz czternaście badań wtórnych. Wśród odnalezionych publikacji było badanie *Sobocki 2006* oraz *Sullivan 2004*, co potwierdza zasadność ich wyboru do parametryzacji przez autorów oryginalnego modelu. Na podstawie przeprowadzonego przeglądu możliwe było zaproponowanie alternatywnego zestawu użyteczności testowanego w ramach analizy wrażliwości.

### Dyskontowanie

Ze względu na roczny horyzont nie dyskontowano ani efektów ani kosztów.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

#### Wortioksetyna vs wenlafaksyna

Tabela 23. Wyniki analizy ekonomicznej: wortioksetyna (WOR) vs wenlafaksyna (WEN).

Parametr	Bez RSS				Z RSS			
	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna		Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	WOR	WEN	WOR	WEN	WOR	WEN	WOR	WEN
Koszt leczenia [zł]								
Koszt inkrementalny [zł]								



Efekt [QALY]								
Efekt inkrementalny [QALY]								
ICUR [zł/QALY]								

### Wortiooksetyna vs sertralina

Tabela 24. Wyniki analizy ekonomicznej: wortiooksetyna (WOR) vs sertralina (SER).

Parametr	Bez RSS				Z RSS			
	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna		Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	WOR	SER	WOR	SER	WOR	SER	WOR	SER
Koszt leczenia [zł]								
Koszt inkrementalny [zł]								
Efekt [QALY]								
Efekt inkrementalny [QALY]								
ICUR [zł/QALY]								

### Wortiooksetyna vs agomelatyna

Tabela 25. Wyniki analizy ekonomicznej: wortiooksetyna (WOR) vs agomelatyna (AGO).

Parametr	Bez RSS				Z RSS			
	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna		Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	WOR	AGO	WOR	AGO	WOR	AGO	WOR	AGO
Koszt leczenia [zł]								
Koszt inkrementalny [zł]								
Efekt [QALY]								
Efekt inkrementalny [QALY]								
ICUR [zł/QALY]								

## 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog<sup>1</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy,

Tabela 26. Wyniki analizy progowej – ceny progowe dla ICUR

Wortioksetyna vs	Cena progowa dla ICUR			
	NFZ bez RSS	Wspólna bez RSS	NFZ z RSS	Wspólna z RSS
wenlafaksyna				
sertralina				
agomelatyna				

Ponadto, w związku z brakiem badań RCT bezpośrednio porównujących wortioksetynę i sertralinę oraz wenlafaksynę, wnioskodawca wykonał analizę progową zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji. Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Brintellix, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania wyniósł w zależności od wariantu. Szczegółowe wyniki zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Wyniki analizy progowej - ceny progowe zrównujące CUR z danym komparatorem

Wortioksetyna vs	Cena progowa wortioksetyny zrównująca CUR z danym komparatorem			
	NFZ bez RSS	Wspólna bez RSS	NFZ z RSS	Wspólna z RSS
wenlafaksyna				
sertralina				
agomelatyna				

W związku z brakiem badań RCT bezpośrednio porównujących wortioksetynę i sertralinę oraz wortioksetynę wenlafaksynę w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji** dla tych porównań.

W związku z dostępnością badania RCT bezpośrednio porównującego wortioksetynę i agomelatynę w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji** dla tego porównania.

## 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

### Opcjonalny zestaw użyteczności

Wykorzystując do obliczeń opcjonalny zestaw użyteczności wyniki analizy nie zmieniły się — wortioksetyna jest terapią dominującą wobec komparatorów.

### Wykresy Tornado

1 139 953 PLN/QALY

Z uwagi na dużą liczbę prezentowanych wykresów tornado, nie zamieszczano ich w niniejszej AWA. Wnioskodawca umieścił je w Rozdziale 3.3.2. analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

### Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki przeprowadzonej analizy probabilistycznej przedstawiono przy pomocy wykresu rozrzutu, na którym zaznaczono 1000 punktów (na osi odciętych zaznaczono różnicę efektu, na osi rzędnych różnicę kosztu) uzyskanych w drodze symulacji. Dodatkowo, wyniki przedstawiono w postaci krzywej akceptowalności, która ukazuje prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności terapii w zależności od przyjętego progu opłacalności.

## 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 28. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Wortioksetynę porównano z sertralina (lek z grupy SSRI) i wenlafaksyną (lek z grupy SNRI) oraz agomelatyną (lek ma niski udział w rynku agomelatyny tj. 0,38%)
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto jednoroczny horyzont czasowy, co wynika z przeciętnego czasu trwania epizodu depresji
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	NIE	Horyzont wynosił 1 rok, stąd nie przeprowadzono dyskontowania
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Wartości użyteczności stanów zdrowia przyjęto za autorami oryginalnego modelu <i>OptumInsight 2014</i> . Głównym źródłem informacji na temat użyteczności w czasie fazy ostrej, po niepowodzeniu terapii w ramach I linii, było badanie REVIVE. Dla fazy podtrzymującej wykorzystano użyteczności przedstawione w badaniu <i>Sobocki 2006</i> .
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W opinii Agencji wnioskodawca prawidłowo wybrał technikę analityczną oraz komparatory. Długość horyzontu czasowego, typ i struktura modelu, rodzaju oraz zakres uwzględnionych w modelu danych zostały dobrze uzasadnione. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do poprawności konstrukcji modelu.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

W opinii Agencji przyjęte wartości dla kluczowych założeń modelu są poprawne. Analitycy nie odnaleźli alternatywnych danych wejściowych. W opinii analityków Agencji nie pominięto innych istotnych czynników mogących mieć wpływ na wyniki.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu, w ramach której wykonano następujące testy: wszystkie koszty przyrównano do zera, aby sprawdzić czy ICER/ICUR wyniesie 0, odsetki zdarzeń niepożądanych oraz parametry skuteczności przyrównano do zera, aby sprawdzić, czy efekty zdrowotne we wszystkich porównywanych terapiach są takie same. Według wnioskodawcy model przeszedł pozytywnie walidację wewnętrzną.

W ramach walidacji zewnętrznej można uznać, że model uwzględnia stany zdrowia związane z depresją oraz zdarzenia niepożądane związane z terapią, stąd powinien w sposób dostatecznie dobry odzwierciedlać rzeczywisty przebieg choroby i wpływ terapii na nią.

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający.

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu. W wersji papierowej opisano analizę progowa dla współczynników CUR, natomiast nie przedstawiono tych kalkulacji w wersji elektronicznej.

Analizę konwergencji opisano w Rozdziale 5.5.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Nie stwierdzono istotnych zmian w obwieszczeniu Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, które miały miejsce po złożeniu wniosku refundacyjnego, stąd odstąpiono od przeprowadzania aktualizacji obliczeń.

## 5.4. Komentarz Agencji

### Ograniczenia wg wnioskodawcy

Głównym ograniczeniem niniejszej analizy jest brak badań typu head-to-head porównujących przedmiotowy produkt leczniczy z sertralina i wenlafaksyna w populacji pacjentów po niepowodzeniu terapii lekami z grupy SSRI lub SNRI. W niniejszej analizie przyjęto parametryzację w odniesieniu do skuteczności i bezpieczeństwa za autorami oryginalnego modelu. Do parametryzacji części parametrów wykorzystano dane z porównań pośrednich badań przeprowadzonych w populacji jak najbardziej zbliżonej do docelowej. Wprawdzie porównania pośrednie mogą prowadzić do dużych błędów, ale zostało to uwzględnione w ramach PSA. Dla części parametrów wartości wprowadzono w postaci surowych danych, pochodzących z badań z różną populacją, co zwiększa niepewność oszacowania.

Pewnym ograniczeniem jest także problem wyboru kolejnych terapii, w przypadku niepowodzenia leczenia wertioksetyną lub komparatorami. W niniejszej analizie przyjęto — za autorami oryginalnego modelu — terapię o charakterystyce wynikającej ze średniej skuteczności i bezpieczeństwa leków przeciwdepresyjnych, na podstawie badania STAR\*D. Z uwagi na małą liczbę badań pacjentów z depresją po niepowodzeniu kolejnych linii terapii wydaje się jednak, że była to jedyna możliwość. Cena leków stosowanych w ramach kolejnych linii jest niższa od ceny interwencji, co jest podejściem konserwatywnym.

**Inne analizy**

W odnalezionych analizach ekonomicznych terapię wortioksetyną porównywano do wszystkich komparatorów uwzględnionych w niniejszej analizie. W analizie NICE 2015, ICUR porównania z wenlafaksyną wyniósł ok 1 772 PLN. W przypadku pozostałych porównań, a więc do agomelatyny i sertraliny wortioksetyna była technologią dominującą. Również w analizie Soini 2016 wortioksetyna była technologią dominującą, zarówno w porównaniu z wenlafaksyną, jak i z sertralina i agomelatyną.

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

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

#### 6.2.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy było oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego objęcia refundacją preparatu Brintellix (wortioksetyna) w leczeniu epizodów dużej depresji (MDD, ang. Major Depression Disorder) u dorosłych, u których w leczeniu bieżącego epizodu nie uzyskano poprawy mimo zastosowania leku z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI, ang. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors) lub z grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI, ang. Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors).

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), dodatkowo przeprowadzono analizę kosztów ponoszonych przez pacjenta oraz wykonano także analizę z perspektywy wspólnej: płatnika publicznego i pacjenta.

W analizie przyjęto dwuletni horyzont obserwacji. Przyjęty horyzont analizy wynika z okresu obowiązywania decyzji refundacyjnej.

**Scenariusz istniejący** odpowiada ilościowej prognozie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy lub decyzji o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy.

**Scenariusz nowy** odpowiada ilościowej prognozie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy.

W niniejszej analizie założono wnioskowanie o refundację leku Brintellix w ramach kategorii dostępności refundacyjnej [REDACTED]

Zgodnie z Rozporządzeniem Rady Ministrów z 12 września 2017 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2018 r., minimalne wynagrodzenie za pracę od 1 stycznia 2018 roku ustalono na 2100 PLN.

Koszt miesięcznej terapii lekiem wortioksetyna spełnia zatem kryterium [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W ramach analizy wrażliwości testowano skrajne wartości wpływające na szacunki kosztów, dotyczące:

1. populacji pacjentów objętej wnioskiem:
  - skrajne odsetki rozpowszechnienia MDD w Polsce — w wariancie minimalnym i maksymalnym,
  - skrajne odsetki pacjentów zdiagnozowanych — w wariancie minimalnym i maksymalnym,
  - inny odsetek pacjentów stosujących leki przeciwdepresyjne — w wariancie minimalnym;
2. udziałów wortioksetyny w scenariuszu nowym: przyjęto skrajne odsetki udziałów wortioksetyny w całkowitym rynku leków przeciwdepresyjnych wśród krajów o zbliżonym PKB.

## 6.2.2. Dane wejściowe do modelu

### Najważniejsze założenia:

W scenariuszu istniejącym założono, że jedynie udziały agomelatyny — jako leku, którego refundacja została wprowadzona stosunkowo niedawno — będą rosły. Średni miesięczny wzrost udziałów przyjęto na podstawie zmiany udziałów między listopadem 2016 r. a czerwcem 2018 r. Zdecydowano, że udziały pozostałych substancji w rynku pozostaną stałe, gdyż wg wnioskodawcy zostały objęte refundacją na tyle dawno, że ich sprzedaż zdążyła się ustabilizować. Udziały będą się zmieniały jedynie ze względu na agomelatynę, której sprzedaż rośnie. Ponieważ obecnie wortioksetyna sprzedawana jest w bardzo niewielkiej ilości, w scenariuszu podstawowym konserwatywnie założono 0,0% udziały.

W scenariuszu nowym przyjęto, że wprowadzenie refundacji wortioksetyny nie zmieni liczebności populacji. Założono, że przy wielu opcjach terapeutycznych dostępnych obecnie, pacjenci, którzy mogą być leczeni przyjmują terapię jedną z technologii opcjonalnych.

Liczba pacjentów w scenariuszu nowym jest zatem jednakowa jak w scenariuszu istniejącym. Udziały, które przejmie wortioksetyna w rynku leków przeciwdepresyjnych oraz w populacji objętej niniejszą analizą przyjęto na podstawie średniej udziałów wortioksetyny w całkowitym rynku leków przeciwdepresyjnych w krajach o zbliżonym PKB do polskiego. Przyjęto, że udziały te odpowiadają sytuacji, w której sprzedaż jest stabilna. Zdecydowano się zatem przyjąć jednakowy odsetek w każdym kolejnym roku analizy. Udziały technologii opcjonalnych ulegają zmianie tak jak opisano w scenariuszu istniejącym, tj. udziały agomelatyny rosną kosztem udziałów każdej innej substancji proporcjonalnie. W scenariuszu nowym założono również, że wortioksetyna przejmie udziały każdego z dostępnych leków — proporcjonalnie do ich udziałów w rynku.

### Źródła danych dotyczące liczebności populacji docelowej:

- Świąćicki 2006 - Świąćicki Ł. Strategia postępowania terapeutycznego w depresji. Psychiatria w Praktyce Ogólnolekarskiej 2006, tom 6, nr 4.
- EZOP 2015 - Rozpowszechnienie wybranych zaburzeń psychicznych w populacji dorosłych Polaków z odniesieniem do płci i struktury wieku — badanie EZOP Polska.
- Dane statystyczne ludności z Głównego Urzędu Statystycznego.
- AWA Brintellix
- STAR\*D - celem tego badania było oszacowanie skuteczności leczenia pacjentów z MDD w odwzorowanych warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (pacjenci i lekarze mogli w pewnym stopniu decydować o strategii leczenia)
- Dane z DGL

### Źródła danych dotyczące wielkości sprzedaży:

- dane DGL za okres styczeń-październik 2018 r.
- udziały wortioksetyny w rynku leków przeciwdepresyjnych wśród krajów o PKB zbliżonym do Polski (zgodnie z Wykazem AOTMiT 2014): Chorwacji, Estonii, Grecji, Litwy, Łotwy, Portugalii, Słowacji i Węgier. Wykorzystano dane dostarczone przez wnioskodawcę w 2017 r.

### Kategorie kosztów uwzględnionych w analizie:

- Koszt leku Brintellix – źródło: dane wnioskodawcy

- Koszty pozostałych leków - źródło: Obwieszczenie MZ z dnia 27 grudnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz Komunikaty DGL NFZ dotyczące wartości refundacji cen leków według kodów EAN

### 6.3. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	182 641	201 414
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	28	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	10 946	12 071

Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – perspektywa NFZ

PERSPEKTYWA NFZ [PLN] bez RSS / z RSS				
	Rok 2019		Rok 2020	
	Bez RSS	Z RSS	Bez RSS	Z RSS
<b>SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY</b>				
wortioksetyna	0,00	0	0,00	0
Koszty pozostałe (inne leki)	24 445 534	24 445 534	27 025 408	27 025 408
<b>Suma</b>	<b>24 445 534</b>	<b>24 445 534</b>	<b>27 025 408</b>	<b>27 025 408</b>
<b>SCENARIUSZ NOWY</b>				
wortioksetyna				
Koszty pozostałe (inne leki)	22 980 453	22 980 453	25 405 710	25 405 710
<b>Suma</b>				
<b>KOSZTY INKREMENTALNE</b>				
wortioksetyna				
Koszty pozostałe (inne leki)	-1 465 080	-1 465 080	-1 619 698	-1 619 698
<b>Suma</b>				

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – perspektywa pacjenta

PERSPEKTYWA PACJENTA [PLN]				
	Rok 2019		Rok 2020	
	bez RSS	z RSS	bez RSS	z RSS
<b>SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY</b>				
wortioksetyna	0	0	0	0
Koszty pozostałe (inne leki)	19 875 738	19 875 738	21 942 207	21 942 207
<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>19 875 738</b>	<b>19 875 738</b>	<b>21 942 207</b>	<b>21 942 207</b>
<b>SCENARIUSZ NOWY</b>				
wortioksetyna				
Koszty pozostałe (inne leki)	18 684 537	18 684 537	20 627 157	20 627 157
<b>ŁĄCZNIE</b>				
<b>KOSZTY INKREMENTALNE</b>				
wortioksetyna				
Koszty pozostałe (inne leki)	-1 191 201	-1 191 201	-1 315 050	-1 315 050
<b>ŁĄCZNIE</b>				



Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – perspektywa wspólna

PERSPEKTYWA WSPÓLNA [PLN]				
	Rok 2019		Rok 2020	
	bez RSS	z RSS	bez RSS	z RSS
<b>SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY</b>				
wertioksetyna	0,00	0	0	0
Koszty pozostałe (inne leki)	44 321 272	44 321 272	48 967 615	48 967 615
<b>ŁĄCZNIE</b>	44 321 272	44 321 272	48 967 615	48 967 615
<b>SCENARIUSZ NOWY</b>				
wertioksetyna				
Koszty pozostałe (inne leki)	41 664 991	41 664 991	46 032 867	46 032 867
<b>ŁĄCZNIE</b>				
<b>KOSZTY INKREMENTALNE</b>				
wertioksetyna				
Koszty pozostałe (inne leki)	-2 656 281	-2 656 281	-2 934 748	-2 934 748
<b>ŁĄCZNIE</b>				

## 6.4. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 33. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	–
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	–
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	–
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nd	Agencja nie zwracała się o dane NFZ
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Patrz Rozdział 3.1.2.3.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Patrz Rozdział 3.1.2.3.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizy wrażliwości, w których testowano skrajne wartości wpływające na szacunki kosztów, dotyczące: <ul style="list-style-type: none"> <li>populacji pacjentów objętej wnioskiem</li> <li>udziałów wertioksetyny w scenariuszu nowym - przyjęto skrajne odsetki udziałów wertioksetyny w całym rynku leków przeciwdepresyjnych wśród krajów o zbliżonym PKB</li> </ul>

### 6.4.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Kategoria odpłatności

Przyjęto, że utworzona

Agencja nie zgłasza uwag do założeń uwzględnionych w RSS.

Podstawowym ograniczeniem niniejszej analizy jest konieczność szacowania populacji docelowej wykorzystując stosunkowo dużo założeń oraz parametrów, których przedziały były szerokie. Przykładowo brak jest danych dotyczących odsetka osób z MDD, którzy zostali zdiagnozowani — odsetek przyjęto na podstawie opinii dwóch ekspertów, które były rozbieżne. Niepewność wzmacnia również precyzyjność zdefiniowanej populacji — pacjenci muszą być w drugiej linii stosowania leków przeciwdepresyjnych po terapii lekami z grupy SNRI lub SSRI. Brak jest informacji dotyczących odsetków pacjentów, którzy w pierwszej linii będą stosowali powyższe grupy leków oraz pacjentów, u których leczenie zostanie zakończone niepowodzeniem lub brakiem odpowiedzi.

Kolejnym ograniczeniem jest konieczność oszacowania udziałów wortioksetyny w rynku w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej. Odsetki przyjęto na podstawie najbardziej wiarygodnych danych dotyczących refundacji wortioksetyny w innych krajach europejskich o podobnym PKB zbliżonym do polskiego. Oszacowania te są obarczone jednak błędem, ponieważ konieczne było oszacowanie odsetka pacjentów objętych niniejszą analizą w populacji pacjentów z depresją, co zatem skutkuje, że ograniczenia wynikające z oszacowań populacji rzutują również na niepewność przyjęcia udziałów wortioksetyny.

Aby zniwelować wpływ powyższych ograniczeń na ewentualną decyzję refundacyjną, w oszacowaniach wnioskodawca kierował się podejściem konserwatywnym oraz oszacowano przedział niepewności oszacowań, których wyrażeniem jest wariant minimalny i maksymalny.

### 6.4.2. Wyniki analiz wrażliwości

Tabela 34. Wyniki analizy wrażliwości

Wariant analizy		Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
		1. rok	2. rok	1. rok	2. rok
Podstawowy	Bez RSS				
	Z RSS				
Minimalny	Bez RSS				
	Z RSS				
Maksymalny	Bez RSS				
	Z RSS				

#### Wariant minimalny


#### Wariant maksymalny


### **6.4.3. Obliczenia własne Agencji**

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

Nie stwierdzono istotnych zmian w obwieszczeniu Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, które miały miejsce po złożeniu wniosku refundacyjnego, stąd odstąpiono od przeprowadzania aktualizacji obliczeń.

### **6.5. Komentarz Agencji**



## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W analizie wykorzystano oszczędności wynikające z wprowadzenia odpowiedników rytuksymabu. Wybór leku wynika z terminu wygaśnięcia praw ochrony patentowej dla tych substancji, w związku z czym należy spodziewać się generowania oszczędności od 2019 r.

Rytuksymab jest stosowany w programach lekowych oraz chemioterapii i jest refundowany w 100%. W związku z powyższym, wprowadzenie tańszych odpowiedników tego leku spowoduje obniżenie finansowania ze środków publicznych nie powodując jednocześnie żadnych dodatkowych obciążeń dla świadczeniobiorców. ■

Tabela 35. Roczne koszty refundacji odpowiedników preparatów rytuksymabu

Produkt leczniczy	Refundacja obecnych preparatów		Refundacja odpowiedników		Oszczędności wynikające z wprowadzenia odpowiedników	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
MabThera, roztwór do wstrzykiwań, 1400 mg	■	■	■	■	■	■
MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	■	■	■	■	■	■
MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	■	■	■	■	■	■
<b>RAZEM</b>	■	■	■	■	■	■

## **8. Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Brintellix (wertioksetyna) we wskazaniu duże epizody depresyjne przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 21.02.2019 przy zastosowaniu słów kluczowych „brintellix” oraz „vortioxetine”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji pozytywnych (SMC 2016, NICE 2015, IQWIG/G-BA 2015, HAS 2015, Zorginstituut Nederland 2014 oraz AWMSG, który przyjmuje rekomendację NICE) i 2 rekomendacje negatywne (NCPE 2016, PBAC 2104). W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na porównywalną skuteczność względem komparatorów. W rekomendacji negatywnej NCPE zwraca się głównie uwagę na to, że lek nie jest kosztowo-efektywny (na stronie NCPE widnieje informacja, że HSE zatwierdził refundację po niejawnym negocjowaniu ceny), czy też PBAC zwraca uwagę na niejasne miejsce wertioksetyny w terapii depresji względem leków z grupy SSRI i SNRI oraz niewystarczające przedstawione przez wnioskodawcę powody nieuwzględnienia leków z grupy SSRI w analizie ekonomicznej. W 3 dokumentach wskazano rekomendowane warunki objęcia refundacją, NICE 2015/AWMSG, i SMC 2016 wskazują ograniczenie stosowania do określonej populacji, u pacjentów z niewystarczającą poprawą po zastosowaniu 2 leków przeciwdepresyjnych. Ponadto HAS 2015 kategoryzuje lek do grupy ASMR V (brak innowacyjności; finansowanie możliwe przy cenie niższej niż komparatory). Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 36. Rekomendacje refundacyjne dla Brintellix (wertioksetyna)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NCPE 2016	Duże zaburzenia depresyjne (MDD) u dorosłych	<b>Rekomendacja negatywna</b> Analiza wykazała, że wertioksetyna (Brintellix) nie jest kosztowo-efektywna terapią dużych epizodów depresyjnych u dorosłych, <b>nie rekomenduje się jej refundacji</b> . (Na stronie NCPE widnieje informacja, że HSE zatwierdził refundację po poufnych negocjacjach ceny w październiku 2017.)
SMC 2016	Duże epizody depresyjne u dorosłych	<b>Rekomendacja pozytywna z ograniczeniami</b> Wertioksetyna (Brintellix) jest <b>dopuszczona do ograniczonego stosowania</b> w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych. Ograniczenie: pacjenci, którzy nie mieli wystarczającej odpowiedzi na leczenie (zarówno z powodu na efektywność jak i bezpieczeństwo czy nietolerancję) przy stosowaniu uprzednio dwóch lub więcej leków przeciwdepresyjnych. W dwóch podwójnie zaślepionych badaniach RCT III fazy, z udziałem osób dorosłych z MDD, wertioksetyna nie ustępowała dwóm alternatywnym lekom przeciwdepresyjnym w zmniejszaniu całkowitego wyniku skali depresji MADRS od wartości wyjściowych do 8 tygodnia.
IQWIG/G-BA 2015	Duże epizody depresji u dorosłych	Zatwierdzony zakres stosowania: epizody dużej depresji u dorosłych Dodatkowa korzyść wertioksetyny w porównaniu z komparatorem epizodach dużej depresji nie została udowodniona, niezależnie od stopnia ciężkości czy chęci podjęcia psychoterapii.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2015/2018	Duże epizody depresyjne u dorosłych	<p><b>Rekomendacja pozytywna z ograniczeniami</b></p> <p>Wortioksetyna <b>jest rekomendowana</b> jako opcja leczenia w przypadku dużych epizodów depresyjnych u dorosłych z niewystarczającą poprawą po zastosowaniu 2 leków przeciwdepresyjnych w obecnym epizodzie (podtrzymana po rewizji w 2018). Osoby, których nie obejmuje rekomendacja, które rozpoczęły leczenie przed jej publikacją, powinny mieć możliwość kontynuacji leczenia do czasu aż ich lekarz i oni uznają za stosowne zaprzestanie leczenia.</p> <p>Rewizja 2018:</p> <p>Nie ma nowych danych dotyczących skuteczności klinicznej ani kosztów, które uzasadniałyby ponowne rozważenie istniejących zaleceń. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu i cena wortioksetyny nie uległy zmianie. W związku z tym proponuje się, aby wytyczne dotyczące oceny technicznej TA367 zostały przeniesione na "listę wytycznych statycznych".</p>
HAS 2015	Duże epizody depresyjne u dorosłych	<p><b>Rekomendacja pozytywna</b></p> <p>Komisja <b>rekomenduje wpisanie na listę</b> leków refundowanych i na listę leków dopuszczonych do stosowania w szpitalach.</p> <p>Komisja ocenia korzyść produktu Brintellix na umiarkowaną.</p> <p>Brintellix nie przedstawia klinicznej wartości dodanej (ASMR V – brak innowacyjności; finansowanie możliwe przy cenie niższej niż komparatory) we wskazanym leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych.</p>
PBAC 2014	Duże zaburzenia depresyjne u dorosłych pacjentów nieodpowiadających na wcześniejsze leczenie lekami przeciwdepresyjnymi lub nietolerujących, lub mających przeciwwskazania do poprzedniego leku	<p><b>Rekomendacja negatywna</b></p> <p>PBAC odrzucił wniosek o refundację leku Brintellix z uwagi na niejasne miejsce wortioksetyny w terapii depresji względem leków z grupy SSRI i SNRI. PBAC uznał ponadto za niewystarczające przedstawione przez wnioskodawcę powody nieuwzględnienia leków z grupy SSRI w analizie ekonomicznej.</p>
AWMSG 2014	Ciężkie zaburzenia depresyjne u dorosłych	<p><b>Rekomendacja zastąpiona przez rekomendację NICE 2015 (pozytywna)</b></p> <p>(AWMSG 2014: Wobec braku przedłożenia przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wortioksetyny (Brintellix) nie można zatwierdzić do stosowania w ramach NHS Wales w leczeniu poważnych epizodów depresyjnych u osób dorosłych.)</p>
Zorginstituut Nederland 2014	Leczenie epizodów depresyjnych u dorosłych	<p><b>Rekomendacja pozytywna</b></p> <p>Wortioksetyna jest uznana za substytut leków przeciwdepresyjnych, innych niż trójcykliczne, i na tej podstawie lek można włączyć do grupy 2N06***OV.</p> <p>[informacje wnioskodawcy]</p>

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 37. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	nd	-	nd
Belgia	nd	-	nd
Bulgaria	50%	-	nd
Chorwacja	81,6%	-	nd
Cypr	nd	-	nd
Czechy	100%	-	nd
Dania	100%	-	nd
Estonia	nd	-	nd
Finlandia	40%	-	nd
Francja	30%	-	nd
Grecja	75%	-	nd
Hiszpania	90%	-	nd
Holandia	100%	-	nd
Irlandia	100%	-	nd
Islandia	100%	-	nd
Liechtenstein	90%	-	nd
Litwa	nd	-	nd
Luksemburg	nd	-	nd
Łotwa	50%	-	nd
Malta	nd	-	nd
Niemcy	nd	-	nd
Norwegia	100%	-	nd
Portugalia	37%	-	nd
Rumunia	nd	-	nd
Słowacja	87%	-	nd
Słowenia	70%	-	nd
Szwajcaria	90%	-	nd
Szwecja	100%	-	nd
Węgry	90%	-	nd
Wielka Brytania	100%	-	nd
Włochy	100%	-	nd

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, Brintellix jest finansowany w 22 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W krajach tych Brak jest jakichkolwiek warunków czy ograniczeń dla refundacji. W żadnym z krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.



## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 04.01.2019, znak PLR.4600.4267.2018.2.KK (data wpływu do AOTMiT 04.01.2019), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1844, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Brintellix (wortioksetyna), 10 mg, tabletki powlekane, 28 tabl., EAN: 5702157142187, we wskazaniu „Leczenie dużych epizodów depresyjnych (MDD, ang. Major Depression Disorder) u dorosłych, u których w leczeniu bieżącego epizodu nie uzyskano poprawy mimo zastosowania leku z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI, ang. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors) lub z grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI, ang. Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors).”

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 24.01.2019, znak OT.4330.2.2019.TG.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 11.02.2019. W związku z tym, że przesłane uzupełnienia nie były pełne, w dn. 25.02.2019 powtórnie wezwano wnioskodawcę do przedłożenia uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 11.03.2019.

Wnioskowane wskazanie: leczenie dużych epizodów depresyjnych u dorosłych, u których w leczeniu bieżącego epizodu nie uzyskano poprawy mimo zastosowania leku z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny lub z grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny, jest zawężone w stosunku do wskazania rejestracyjnego, tj. leczenie dużych epizodów depresyjnych u dorosłych.

Produkt leczniczy Brintellix był oceniany w Agencji w 2017 roku, 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. Zarówno Stanowisko Rady Przejrzystości jak i Rekomendacja Prezesa były negatywne.

### Problem zdrowotny

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

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

### Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako technologie alternatywne dla produktu leczniczego Brintellix we wnioskowanym wskazaniu wskazał sertralinę, wenlafaksynę i agomelatynę.

Biorąc pod uwagę elastyczny charakter wytycznych klinicznych oraz zindywidualizowany schemat leczenia każdego z pacjentów chorych na depresję, wybór komparatorów można uznać za zasadny. Nie budzi zastrzeżeń wybór sertraliny i wenlafaksyny, jako przedstawicieli grup leków SSRI i SNRI o największym udziale w rynku. Spośród wskazanych przez wnioskodawcę komparatorów jedynie dla agomelatyny zidentyfikowano badania z porównaniem bezpośrednim, jednak agomelatyna posiada niewielki udział w rynku. Mając na względzie wytyczne kliniczne należałoby rozważyć porównanie z lekami z grupy trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (NHS 2008 oraz RANZCP 2015) oraz z lekami grupy inhibitorów MAO (NHS 2018), które znajdują się na liście leków refundowanych, np. klomipramina, moklobemid.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Wyniki badań włączonych do przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej wskazują na przewagę wortioksetyny w większości ocenianych punktów końcowych względem wybranych komparatorów w leczeniu pacjentów z MDD przyjmujący leki z grupy SSRI lub SNRI przed rozpoczęciem

leczenia wortioksetyną oraz komparatorami. W porównaniu bezpośrednim z agomelatyną w badaniu REVIVE wykazano istotną przewagę wortioksetyny zarówno po 8 jak i 12 tyg. obserwacji w zakresie większości ocenianych punktów, tj.: zmiany nasilenia depresji wg skali MADRS, odpowiedzi na leczenie (>50% poprawa wartości w skali MADRS w stosunku do wartości początkowej), remisji (otrzymanie wartości w skali MADRS  $\leq 10$ ), nasilenia lęku wg skali HAM-A, nasilenia depresji wg skali CGI-S, stanu pacjenta wg skali CGI-I, ogólnej sprawności życiowej wg skali SDS, jakości życia wg kwestionariusza EQ-5D, funkcjonowania w rodzinie wg skali DFFS. Jedynie w przypadku oceny ograniczeń w pracy wg kwestionariusza WLQ po 12 tyg. nie wykazano istotnej różnicy, podczas gdy po 8 tyg. różnica ta była istotna.

W ramach porównania pośredniego wortioksetyny z sertralina i wenlafaksyną na podstawie włączonych przez wnioskodawcę badań możliwe była analiza jedynie odpowiedzi na leczenie i remisji. Otrzymane wyniki porównania pośredniego w zakresie odpowiedzi na leczenie wskazują na istotną statystycznie przewagę wortioksetyny w porównaniu do sertraliny i wenlafaksyny. Natomiast dla remisji wnioskodawca interpretuje, że parametr OR w porównaniu z sertralina oraz porównanie wenlafaksyną (OR i RD) nie wykazuje istotności statystycznej. W zakresie remisji według wnioskodawcy jedynie RD pokazuje istotną statystycznie przewagę wortioksetyny nad sertralina, jednakże obliczenia dot. RD przeprowadzone przez analityków Agencji, oraz wyniki przeglądów Brignone 2016 i NICE 2015 wskazują na brak istotności statystycznej w jego zakresie.

### **Analiza bezpieczeństwa**

W badaniu REVIVE jedynie w zakresie odetka pacjentów doświadczających nudności w czasie obserwacji 12 tyg. różnica była istotna statystycznie, wskazując istotnie częstsze występowanie nudności w grupie wortioksetyny niż agomelatyny. Dla pozostałych analizowanych punktów końcowych nie wykazano istotnych różnic. Zestawione wyniki dla porównania pośredniego wskazują na istotną statystycznie przewagę wortioksetyny w porównaniu do sertraliny i wenlafaksyny w zakresie punktu końcowego: przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

Według ChPL Brintellix do bardzo częstych (>1/10) działań niepożądanych należą nudności, natomiast do częstych działań (1/100 do <1/10) należą: nietypowe sny, zawroty głowy, biegunka, zaparcia, wymioty, świąd włącznie z uogólnionym świądem.

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

[Redacted content]

[Redacted]

[Redacted]

W związku z brakiem badań RCT bezpośrednio porównujących wortioksetynę i sertralinę oraz wortioksetynę wenlafaksynę w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji** dla tych porównań.

W związku z dostępnością badania RCT bezpośrednio porównującego wortioksetynę i agomelatynę w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji** dla tego porównania.

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

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

Nie dotyczy.

#### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji pozytywnych (SMC 2016, NICE 2015, IQWiG 2015, HAS 2015, Zorginstituut Nederland 2014 oraz AWMSG, który przyjmuje rekomendację NICE) i 2 rekomendacje negatywne (NCPE 2016, PBAC 2104). W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na porównywalną skuteczność względem komparatorów. W rekomendacji negatywnej NCPE zwraca się głównie uwagę na to, że lek nie jest kosztowo-efektywny (na stronie NCPE widnieje informacja, że HSE zatwierdził refundację po niejawnych negocjacjach ceny), czy też PBAC zwraca uwagę na niejasne miejsce wortioksetyny w terapii depresji względem leków z grupy SSRI i SNRI oraz niewystarczające przedstawione przez wnioskodawcę powody nieuwzględnienia leków z grupy SSRI w analizie ekonomicznej. W 3 wskazano rekomendowane warunki objęcia refundacją, NICE 2015/AWMSG, i SMC 2016 wskazują ograniczenie stosowania do określonej populacji, u pacjentów z niewystarczającą poprawą po zastosowaniu 2 leków przeciwdepresyjnych. Ponadto HAS 2015 kategoryzuje lek do grupy ASMR V (brak innowacyjności; finansowanie możliwe przy cenie niższej niż komparatory).

## 12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 38. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami**

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Wymóg dotyczący przeprowadzenia analizy progowej opartej o współczynniki CUR	?	Przedstawiono analizę progowa w wersji papierowej, natomiast nie przekazano kalkulatora w wersji elektronicznej

### **13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA**

Nie zidentyfikowano niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

## 14. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- Alam 2014** Alam MY, Jacobsen PL, Chen Y, Serenko M, Mahableshwarkar AR. Safety, tolerability, and efficacy of vortioxetine (Lu AA21004) in major depressive disorder: results of an open-label, flexible-dose, 52-week extension study. *Int Clin Psychopharmacol.* 2014
- Alvarez 2012** Alvarez E, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, active reference study of Lu AA21004 in patients with major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2012;15(5):589-600.
- Baldwin 2012** Baldwin DS, Hansen T, Florea I. Vortioxetine (Lu AA21004) in the long-term open-label treatment of major depressive disorder. *Curr Med Res Opin.* 2012;28(10):1717-1724.
- Bet 2013** Bet PM, Hugtenburg JG, Penninx BW et al. Side effects of antidepressants during long-term use in a naturalistic setting. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013.
- Brignone 2016** Brignone M, et al. Efficacy and tolerability of switching therapy to vortioxetine versus other antidepressants in patients with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin.* 2016;32(2):351-66.
- Cipriani 2010** Cipriani A, La FT, Furukawa TA et al. Sertraline versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; CD006117.
- Davis 2006** Davis LL, et al. Substance use disorder comorbidity in major depressive disorder: a confirmatory analysis of the STAR\*D cohort. *Am J Addict.* 2006;15(4):278-85.
- Evans 2016** Evans VC, et al. The Effects of Newer Antidepressants on Occupational Impairment in Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *CNS Drugs.* 2016;30(5):405-17.
- Fava 2006** Fava M, et al. A comparison of mirtazapine and nortriptyline following two consecutive failed medication treatments for depressed outpatients: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry.* 2006;163(7):1161-72.
- Fava 2008** Fava M, et al. Difference in treatment outcome in outpatients with anxious versus nonanxious depression: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry.* 2008;165(3):342-51.
- Gaynes 2011** Gaynes BN, et al. Does the presence of accompanying symptom clusters differentiate the comparative effectiveness of second-line medication strategies for treating depression? *Depress Anxiety.* 2011;28(11):989-98.
- Gaynes 2012** Gaynes BN, et al. Treating depression after initial treatment failure: directly comparing switch and augmenting strategies in STAR\*D. *J Clin Psychopharmacol.* 2012;32(1):114-9.
- Gilbert 2008** Gilbert G. Adults with Both Anxiety and Depression Respond Poorly to Treatment. *Journal of the National Medical Association.* 2008;100(7):870-871.
- Goodwin 2009** Goodwin GM, Emsley R, Rembry S et al. Agomelatine prevents relapse in patients with major depressive disorder without evidence of a discontinuation syndrome: a 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 1128-37.
- Haley 2013** Haley CL, et al. The clinical relevance of self-reported premenstrual worsening of depressive symptoms in the management of depressed outpatients: a STAR\*D re-port. *J Womens Health (Larchmt).* 2013;22(3):219-29.
- Kasper 2010** Kasper S, 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. *Journal of clinical psychiatry* 2010;71(2):109-120.
- Kasper 2013** Kasper S, Hajak G. The efficacy of agomelatine in previously-treated depressed patients. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2013;23(8):814-21.
- Katz 2012** Katz AJ, et al. Distressing adverse events after antidepressant switch in the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR\*D) trial: influence of adverse events during initial treatment with citalopram on development of subsequent adverse events with an alternative antidepressant. *Pharmacotherapy.* 2012;32(3):234-43.
- Khan 2001** Khan A, Khan SR, Leventhal RM et al. Symptom reduction and suicide risk in patients treated with placebo in antidepressant clinical trials: a replication analysis of the Food and Drug Administration Database. *Int J Neuropsychopharmacol* 2001; 4: 113-8.
- Laje 2009** Laje G, et al. Pharmacogenetics studies in STAR\*D: strengths, limitations, and results. *Psychiatr Serv.* 2009;60(11):1446-57.
- Lehmann 1983** Lehmann HE. Clinical evaluation and natural course of depression. *The Journal of clinical psychiatry* 1983;44:5.
- Limosin 2004** Limosin F, Loze JY, Zylberman-Bouhassira M et al. The course of depressive illness in general practice. *Can J Psychiatry* 2004; 49: 119-23.
- Montgomery 2014** Montgomery SA, et al. A randomized, double-blind study in adults with major depressive disorder with an inadequate response to a single course of selective serotonin reuptake inhibitor or serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor treatment switched to vortioxetine or agomelatine. *Hum Psychopharmacol Clin Exp,*2014;29(5):470-482.
- NCT01488071** <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01488071> (data dostępu: 14.01.2019)
- NICE 2015** Vortioxetine for treating major depressive episodes <https://www.nice.org.uk/guidance/ta367> (data dostępu: 13.02.2019)
- Nierenberg 2006** Nierenberg AA, et al. A comparison of lithium and T(3) augmentation following two failed medication treatments for depression: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry.* 2006;163(9):1519-30; quiz 1665
- Papakostas 2018** Papakostas GI, et al. Categorized by Previous Treatment, in Patients with Major Depressive Disorder Switched after an Inadequate Response. *Journal of psychiatric research.* 2018;101: 72-79.
- Perlis 2012** Perlis RH, et al. Do suicidal thoughts or behaviors recur during a second antidepressant treatment trial? *J Clin Psychiatry.* 2012;73(11):1439-42.
- Pirdogan Aydin 2018** Pirdoğan Aydın E, et al. Hypomanic Switch During Vortioxetine Treatment: A Case Report. *Psychiatry and Clinical Psychopharmacology.* 2018.

<b>Rush 2004</b>	Rush AJ, et al. Sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D): rationale and design. <i>Control Clin Trials</i> . 2004;25(1):119-42.
<b>Rush 2006</b>	Rush AJ, et al. Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. <i>N Engl J Med</i> . 2006;354(12):1231-42.
<b>Rush 2008</b>	Rush AJ, et al. Selecting among second-step antidepressant medication monotherapies: predictive value of clinical, demographic, or first-step treatment features. <i>Arch Gen Psychiatry</i> . 2008;65(8):870-80.
<b>Sowa-Kućma 2017</b>	Sowa-Kućma M, et al. Vortioxetine: A review of the pharmacology and clinical profile of the novel antidepressant. <i>Pharmacol Rep</i> . 2017;69(4):595-601.
<b>Sobocki 2006</b>	Sobocki P, Ekman M, Agren H et al. The mission is remission: health economic consequences of achieving full remission with antidepressant treatment for depression. <i>Int J Clin Pract</i> 2006; 60: 791-8.
<b>Sullivan 2004</b>	Sullivan PW, Valuck R, Saseen J et al. A comparison of the direct costs and cost effectiveness of serotonin reuptake inhibitors and associated adverse drug reactions. <i>CNS Drugs</i> 2004; 18: 911-32.
<b>Thase 2007</b>	Thase ME, et al. Cognitive therapy versus medication in augmentation and switch strategies as second-step treatments: a STAR*D report. <i>Am J Psychiatry</i> . 2007;164(5):739-52.
<b>Taylor 2013</b>	Taylor MJ, Rudkin L, Bullemor-Day P et al. Strategies for managing sexual dysfunction induced by antidepressant medication. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2013; 5: CD003382.
<b>Trivedi 2013</b>	Trivedi MH, et al. Increase in work productivity of depressed individuals with improvement in depressive symptom severity. <i>Am J Psychiatry</i> . 2013;170(6):633-41.
<b>Wang 2015</b>	Wang G, et al. Comparison of vortioxetine versus venlafaxine XR in adults in Asia with major depressive disorder: a randomized, double-blind study. <i>Curr Med Res Opin</i> . 2015;31(4):785-94.
<b>Yelken 2017</b>	Ye ken B. The Efficacy of Vortioxetine in a Major Depression Case and Follow-up of Pruritus Adverse Effect. <i>European neuropsychopharmacology</i> 27:S840-S841.

#### Rekomendacje finansowe

<b>AWMSG 2014</b>	<a href="http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1199">http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1199</a> (data dostępu: 26.02.2019)
<b>IQWIG/G-BA 2015</b>	<a href="https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/169/#tab/beschluesse">https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/169/#tab/beschluesse</a> <a href="https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/drug-assessment/a15-16-vortioxetine-benefit-assessment-according-to-35a-social-code-book-v-dossier-assessment.6723.html">https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/drug-assessment/a15-16-vortioxetine-benefit-assessment-according-to-35a-social-code-book-v-dossier-assessment.6723.html</a> (data dostępu: 26.02.2019)
<b>HAS 2015</b>	<a href="https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2025252/en/brintellix-vortioxetine-antidepressant">https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2025252/en/brintellix-vortioxetine-antidepressant</a> (data dostępu: 26.02.2019)
<b>NCPE 2016</b>	<a href="http://www.ncpe.ie/drugs/vortioxetine-brintellix/">http://www.ncpe.ie/drugs/vortioxetine-brintellix/</a> (data dostępu: 26.02.2019)
<b>NICE 2015/2018</b>	<a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta367">https://www.nice.org.uk/guidance/ta367</a> <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta367/evidence/review-decision-november-2018-6604300621?tab=evidence">https://www.nice.org.uk/guidance/ta367/evidence/review-decision-november-2018-6604300621?tab=evidence</a> (data dostępu: 26.02.2019)
<b>PBAC 2014</b>	<a href="http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-07/vortioxetine-psd-07-2014">http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-07/vortioxetine-psd-07-2014</a> (data dostępu: 26.02.2019)
<b>SMC 2016</b>	<a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/vortioxetine-brintellix-fullsubmission-115816/">https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/vortioxetine-brintellix-fullsubmission-115816/</a> (data dostępu: 26.02.2019)
<b>Zorginstituut Nederland 2014</b>	<a href="https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2014/08/27/vortioxetine-brintellix-bij-depressieve-episodes-bij-volwassenen">https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2014/08/27/vortioxetine-brintellix-bij-depressieve-episodes-bij-volwassenen</a> (data dostępu: 26.02.2019)

#### Rekomendacje kliniczne

<b>BAP 2015</b>	Cleare A, et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines. <i>J Psychopharmacol</i> . 2015;29(5):459-525
<b>CANMAT 2016</b>	Kennedy SH, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. <i>Can J Psychiatry</i> . 2016;61(9):540-60.
<b>Dudek 2015</b>	Rybakowski J, Dudek D, Jaracz J. Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych. Wydanie 2. Jarema M. Via Medica, Gdańsk 2015, s:55-133.
<b>NHS 2018</b>	NHS. Guidelines on Choice and Selection of Antidepressants for the Management of Depression. Review date Sept 2018 1 <a href="https://www.hpft.nhs.uk/information-and-resources/pharmacy-and-medicines-optimisation/prescribing-guidelines/">https://www.hpft.nhs.uk/information-and-resources/pharmacy-and-medicines-optimisation/prescribing-guidelines/</a>
<b>NICE 2010</b>	The NICE Guideline on the Treatment and Management of Depression in Adults. 2010. The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedh-ealth/PMH0016605/">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedh-ealth/PMH0016605/</a>
<b>NICE 2013</b>	Depression in adults: recognition and management. <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/CG90">https://www.nice.org.uk/guidance/CG90</a> (data dostępu: 28.02.2019)
<b>PTP/PTMR/KLR 2017</b>	Piotrowski P, et al. Guidelines of the Polish Psychiatric Association – Wrocław Division, the Polish Society of Family Medicine and the College of Family Physicians in Poland for diagnosis and treatment of depressive disorders in primary health care. <i>Fam Med Prim Care Rev</i> 2017; 19(3): 335–346
<b>RANZCP 2015</b>	Malhi GS, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. <i>Aust N Z J Psychiatry</i> . 2015 Dec;49(12):1087-206
<b>SHN 2014</b>	Ministry of Health, Social Services and Equality. Clinical Practice Guideline on the Management of Depression in Adults. 2014. <a href="http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_424_Adults_Dep_comp_en.pdf">http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_424_Adults_Dep_comp_en.pdf</a> (data dostępu: 28.02.2019)
<b>Stanowisko PTP 2018</b>	Polskie Towarzystwo Psychiatryczne. Stanowisko ekspertów dotyczące efektywności zastosowania wortiooksetyny w leczeniu zaburzeń depresyjnych z dnia 7 czerwca 2018 r. <a href="http://static2.medforum.pl/upload/file/klienci/ptp/zg/Pismo_MZ_Wortiooksetyna_20180607.pdf">http://static2.medforum.pl/upload/file/klienci/ptp/zg/Pismo_MZ_Wortiooksetyna_20180607.pdf</a> [dostęp: 19.03.2019]
<b>Va/DoD 2016</b>	<a href="https://www.healthquality.va.gov/guidelines/MH/mdd/">https://www.healthquality.va.gov/guidelines/MH/mdd/</a> (data dostępu: 28.02.2019)

- WFSBP 2013** Bauer M, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry. Task Force on Unipolar Depressive Disorders. 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. The World Journal of Biological Psychiatry, 2013; 14: 334–385

**Pozostałe publikacje**

- AOTMiT-OT-4350-15/2015** 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. Analiza Weryfikacyjna Nr: AOTMiT-OT-4350-15/2015. Warszawa, 11.06.2015
- ChPL Brintellix FDA 2015** Charakterystyka Produktu Leczniczego Brintellix (02.2019)  
<http://wayback.archive-it.org/7993/20170112163941/http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm456569.htm> (data dostępu: 31.01.2019)
- FDA 2016** <http://wayback.archive-it.org/7993/20170111133859/http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm498607.htm> (data dostępu: 31.01.2019)
- OptumInsight 2014** OptumInsight. Vortioxetine cost-effectiveness model in patients with inadequate response to previous antidepressant treatments. Technical report - global model, 2014
- Soini 2016** Soini E, Hallinen T, Brignone M, Campbell R, Diamand F, Cure S, Aalto-Setälä M, Danchenko N, Koponen H, Kolasa K. Cost-utility analysis of vortioxetine versus agomelatine, bupropion SR, sertraline and venlafaxine XR after treatment switch in major depressive disorder in Finland. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2017;17(3):293-302.



## 15. Załączniki

- Zał. 1. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu
- Zał. 2. Wortioksetyna (Brintellix) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych. Analiza problemu decyzyjnego. [REDACTED], Warszawa, 2018
- Zał. 3. Wortioksetyna (Brintellix) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych. Analiza kliniczna. [REDACTED] Warszawa, 2018
- Zał. 4. Wortioksetyna (Brintellix) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych. Analiza ekonomiczna. [REDACTED], Warszawa, 2018
- Zał. 5. Wortioksetyna (Brintellix) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych. Analiza wpływu na budżet. [REDACTED], Warszawa, 2018
- Zał. 6. Wortioksetyna (Brintellix) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych. Analiza racjonalizacyjna. [REDACTED] Warszawa, 2018