

Rekomendacja nr 22/2019

z dnia 5 kwietnia 2019 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie oceny leku Brintellix (wortioksetyna) 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)**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Brintellix (wortioksetyna) we wskazaniu: leczenie dużych epizodów depresyjnych u dorosłych, u których w leczeniu bieżącego epizodu nie uzyskano poprawy mimo zastosowania leku z grupy SSRI lub z grupy SNRI, **pod warunkiem** obniżenia efektywnej ceny zbytu netto.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz wytyczne kliniczne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii, pod warunkiem [redacted] lub obniżenia proponowanej ceny zbytu netto.

W ramach analizy klinicznej zostało przeprowadzone wyszukiwanie, mające na celu zidentyfikowanie badań porównujących wortioksetynę z 3 wybranymi komparatorami: wenlafaksyną, sertralina oraz agomelatyną. Na podstawie odnalezionych dowodów naukowych, porównano bezpośrednio wortioksetynę z agomelatyną, natomiast z wenlafaksyną oraz sertralina zostało wykonane porównanie pośrednie.

Wyniki pochodzące z wysokiej jakości badania REVIVE, gdzie porównano bezpośrednio wortioksetynę z agomelatyną, wskazują na wyższość wnioskowanej technologii m.in. w zakresie spadku nasilenia depresji wg skali MADRS, remisji czy odpowiedzi na leczenie. W zakresie porównania pośredniego, również odnotowano różnice istotne statystycznie na korzyść wortioksetyny w zakresie odpowiedzi na leczenie.

Wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują na istotnie statystycznie wyższą szansę wystąpienia nudności w grupie stosującej wortioksetynę w porównaniu do grupy stosującej agomelatynę. Nie odnotowano natomiast istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do przerwania

leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych czy ciężkich zdarzeń niepożądanych. W ramach porównania pośredniego odnotowano niższą szansę wystąpienia przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w grupie stosującej wnioskowaną technologię lekową.

Należy mieć na uwadze fakt, że wiarygodność porównania pośredniego jest ograniczona, a sertralina oraz wenlafaksyna są istotnymi komparatorami dla wnioskowanej technologii ze względu na ich znaczny udział w rynku, wśród leków refundowanych ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu. Warto również dodać, że agomelatyna ma znikomy udział w rynku, natomiast jej wybór został uzasadniony faktem, że niedawno objęto ją refundacją, zatem udziały w rynku mogą ulec zmianie. Podejście można uznać za poprawne ze względu na charakter choroby i indywidualizowane schematy leczenia.

Biorąc pod uwagę powyższe informacje, skuteczność wnioskowanej technologii została potwierdzona względem jednej z rzadziej stosowanych w praktyce klinicznej technologii, natomiast stwierdzenie wyższej skuteczności nad często stosowanymi powszechnie sertralina oraz wenlafaksyną cechuje się znacznymi ograniczeniami. Profil bezpieczeństwa wortioksetyny, na podstawie powyższych badań, należy uznać za akceptowalny, natomiast ze względu na porównanie pośrednie, niewystarczająco poparty dowodami naukowymi względem sertraliny oraz wenlafaksyny.

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę użyteczności kosztów, której wyniki wskazują, że wortioksetyna jest technologią [redacted] względem komparatorów, które zostały wybrane w sposób zbieżny z analizą kliniczną. Biorąc jednak pod uwagę brak randomizowanych badań z grupą kontrolną, porównujących wortioksetynę z sertralina oraz wenlafaksyną, należy mieć na uwadze znaczne ograniczenia analizy klinicznej przekładające się na analizę ekonomiczną.

Według przeprowadzonej analizy wpływu na budżet, objęcie refundacją wnioskowanego produktu leczniczego, będzie się wiązało ze [redacted] wydatków zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i perspektywy wspólnej.

Biorąc pod uwagę powyższe, Prezes Agencji uważa finansowanie produktu leczniczego Brintellix za zasadne ze względu na poszerzenie dostępnych możliwości terapeutycznych dla pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi, jednak uwzględniając ograniczenia związane z analizą kliniczną, a co za tym idzie wyniki analizy użyteczności kosztów, uważa za zasadne obniżenie proponowanej ceny zbytu netto.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Brintellix (wortioksetyna), 10 mg, tabletki powlekane, 28 tabl., EAN: 5702157142187, dla którego proponowana cena zbytu netto wynosi [redacted].

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: [redacted].

Problem zdrowotny

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

Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób ICD-10 różnicuje epizody depresji ze względu na ich nasilenie i rodzaj objawów, na:

- epizody depresji łagodne;
- epizody depresji umiarkowane;
- epizody depresji ciężkie bez objawów psychiatrycznych;
- epizody depresji ciężkie z objawami psychiatrycznymi.

Średni czas trwania epizodu depresji wynosi 6 miesięcy. U chorych na depresję nawracającą w ciągu życia występuje kilka epizodów, a każdy kolejny epizod zwiększa ryzyko wystąpienia następnego. W przebiegu choroby nawracającej u wielu chorych istnieje tendencja zarówno do większej częstości, jak i przewlekłości epizodów, a także zwiększenie oporności na leczenie farmakologiczne. Depresję przewlekłą stwierdza się, jeśli czas trwania epizodu depresji wynosi co najmniej 2 lata.

Głównym czynnikiem śmierci pacjentów z depresją są samobójstwa, które dotyczą 15-20% pacjentów. W okresie epizodu depresji myśli samobójcze występują u ponad połowy chorych. Zwiększenie ryzyka popełnienia samobójstwa występuje przy współistnieniu zaburzeń lękowych o znacznym nasileniu, nadużywania alkoholu i leków oraz chorób somatycznych, jak również poważnych stresowych wydarzeń życiowych.

Zgodnie z danymi Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. World Health Organization), depresja stanowi 4,3% globalnego obciążenia wszystkimi chorobami, jednak dużą depresję stwierdza się co najwyżej u 10% tej grupy.

Dane z polskich psychiatrycznych jednostek opieki zdrowotnej wskazują na istotny wzrost występowania zaburzeń psychicznych. Rozpowszechnienie depresji wśród kobiet jest większe niż wśród mężczyzn we wszystkich grupach wiekowych (odpowiednio 4,0% vs 1,9%). U kobiet wskaźniki rozpowszechnienia depresji rosną wraz z wiekiem, od 2,7% w najmłodszej grupie (18-29 lat) do ponad 5% powyżej 50 r.ż. Natomiast wśród mężczyzn pozostają na podobnym poziomie we wszystkich grupach wiekowych, z niewielkim wzrostem wartości w grupie 50-64 lata.

Alternatywna technologia medyczna

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.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Brintellix zawiera substancję czynną wortioksetynę w postaci tabletek powlekanych podawanych doustnie.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) uważa się, że mechanizm działania wortioksetyny ma związek z jej bezpośrednim modulowaniem aktywności receptorów serotonergicznych oraz zahamowaniem aktywności przekaźnika serotoniny (5-HT). Dane niekliniczne wskazują, że wortioksetyna jest antagonistą receptorów 5-HT₃, 5-HT₇ i 5-HT_{1D}, częściowym agonistą receptora 5-HT_{1B}, agonistą receptora 5-HT_{1A} oraz inhibitorem transportera 5-HT, prowadząc do modulacji neuroprzebiegu w kilku układach, w tym głównie w układzie serotoniny, ale prawdopodobnie także noradrenaliny, dopaminy, histaminy, acetylocholino, GABA i glutaminianu. 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.

Wnioskowane wskazanie: leczenie dużych epizodów depresyjnych u dorosłych (MDD, ang. Major Depression Disorder), 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.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania dowodów naukowych odnaleziono 3 badania randomizowane z grupą kontrolną:

- Porównujące bezpośrednio wortioksetynę (WOR) z agomelatyną (AGO):
 - REVIVE (publikacje: Montgomery 2014, raport z clinicaltrials.gov NCT01488071, Papakostas 2018); badanie randomizowane z grupą kontrolną, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe; hipoteza: non-inferiority; interwencja: WOR 10-20 mg/dzień (liczba pacjentów: 252), komparator: AGO 25-50 mg/dzień (liczba pacjentów: 241); okres obserwacji: 6 tygodni;
- 2 badania wykorzystane do porównania pośredniego:
 - Porównanie sertraliny (SER) z agomelatyną:
 - Kasper 2013 (analiza *post-hoc* badania Kasper 2010): randomizowane badanie z grupą kontrolną, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe; interwencja: SER 50-100 mg/dzień (liczba pacjentów: 96), komparator: AGO 25-50 mg/dzień (liczba pacjentów: 80); okres obserwacji: 6 tygodni.
 - Porównanie sertraliny z wenlafaksyną (WEN):
 - STAR*D (publikacje: 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); randomizowane badanie z grupą kontrolną bez zaślepienia, wielośrodkowe; interwencja: SER 50-200 mg/dzień (liczba pacjentów 238), komparator: WEN o przedłużonym uwalnianiu 37,5-375 mg/dzień (liczba pacjentów: 250); okres obserwacji: 14 tygodni.

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).

Z powodu braku dowodów naukowych dla bezpośredniego porównania wertioksetyny z sertralina i wenlafaksyną, 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) oraz STAR*D (SER vs WEN, badanie niezaślepienie).

Ocena jakości badań

Badania randomizowane zostały ocenione za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration. W ramach poszczególnych domen oceniono ryzyko popełnienia błędu systematycznego:

- W badaniu REVIVE na niskie ryzyko we wszystkich domenach;
- W badaniu Kasper 2013 na niskie ryzyko we wszystkich domenach z wyjątkiem ukrycia kodu randomizacji gdzie ryzyko było nieznane;
- W badaniu STAR*D na niskie ryzyko w domenach metody randomizacji, ukrycia kodu randomizacji, zaślepienia oceny efektów oraz selektywnego raportowania, natomiast na wysokie ryzyko w domenie zaślepienia badaczy i pacjentów. Dodatkowo nieznane ryzyko było w odniesieniu do niekompletnych danych na temat efektów.

W celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa posłużono się następującymi parametrami:

- OR – ang. *odds ratio*, iloraz szans;
- RD – ang. *risk difference*, różnica ryzyka;
- NNT – ang. *number needed to treat*, liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego.

Pomiar efektów terapii

Do oceny skuteczności leczenia posłużono się następującymi kwestionariuszami:

- MADRS (ang. *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*) – Skala oceniająca objawy depresji, obejmuje 10 aspektów: widoczny smutny nastrój, zgłaszany smutny nastrój, wewnętrzne napięcie, zmniejszona ilość snu, zmniejszony apetyt, problemy z koncentracją, zmęczenie, niezdolność odczuwania, pesymistyczne myśli, myśli samobójcze. Wyniki zawierają się w zakresie od 0 do 60. Im wyższy wynik tym większe nasilenie objawów depresji. Odpowiedź na leczenie definiuje się jako redukcję wyniku o $\geq 50\%$. Remisję wyznacza wynik $\leq 10-12$;
- HAMD-17/HDRS (ang. *17-item Hamilton Rating Scale for Depression*) - Skala służąca ocenie nasilenia objawów depresji. Ocena przeprowadzana jest przez lekarza. Pierwotna wersja składa się z 21 pytań (HAMD-21), jednak zgodnie z zamysłem twórcy skali 4 ostatnie pytania nie powinny być brane pod uwagę w ogólnej ocenie, dlatego też zwykle podaje się wyniki dla pierwszych 17 pytań (HAMD-17). Dostępne są również inne wersje/podskale (od 6 do 31 pytań). Krótsze kwestionariusze np. podskala Becha, Maiera, wywodzące się ze skali HAMD służą do oceny podstawowych objawów depresji i zostały opracowane w celu eliminacji wielowymiarowego charakteru oryginalnego kwestionariusza. Całkowity wynik w skali HAMD-17 wynosi od 0 do 52. Wyższy wynik oznacza większe nasilenie objawów depresji. W literaturze oraz we włączonych badaniach odpowiedź na leczenie definiuje się jako redukcję wyniku ogólnego o $\geq 50\%$. Remisję wyznacza osiągnięcie wyniku ≤ 7 ;
- QIDS-SR (ang. *30-item Inventory of Depressive Symptomatology*; skrócona wersja (16 domen)) - Kwestionariusz służący ocenie objawów depresji stanowiących kryteria diagnostyczne depresji wg DSM-IV, oceniający następujące aspekty: smutny nastrój, koncentrację, samokrytycyzm, myśli samobójcze, zainteresowania, energię/zmęczenie, zaburzenia snu, apetyt/masę ciała, pobudzenie/spowolnienie psychoruchowe. Ocena jest

wykonywana przez pacjenta. Wynik zawiera się w przedziale od 0 do 27. Wyższy wynik oznacza większe nasilenie objawów depresji, ciężka depresja odpowiada wynikom ≥ 16 . Remisję definiuje się jako wynik ≤ 5 , natomiast odpowiedź jako redukcję o $\geq 50\%$ wyjściowego wyniku;

- CGI (ang. *Clinical Global Impression*) – Skala służy ocenie zdrowia psychicznego pacjentów i obejmuje domeny – natężenia objawów (CGI-S – *Clinical Global Impression-Severity*) i poprawy stanu pacjenta względem stanu sprzed zastosowania interwencji (CGI-I – *Clinical Global Impression-Improvement*). Oceny dokonuje lekarz/badacz. Obie domeny ocenia się w skali od 1 do 7. Ponadto w skali CGI można wyznaczyć również indeks terapeutyczny (CGI-EI) oceniający stosunek skuteczności leczenia do działań niepożądanych. Ocena zawiera się w zakresie od 1 do 4. CGI-S: im wyższy wynik tym większe nasilenie objawów (1 – brak objawów, pacjent zdrowy, 7 – bardzo duże nasilenie objawów). CGI-I: 1 – bardzo duża poprawa, 7 – bardzo duże pogorszenie. CGI-EI: 1 – brak zmian lub pogorszenie, 4 – znaczący efekt terapeutyczny.

Skuteczność

Bezpośrednie porównanie wortioksetyny z agomelatyną

REVIVE

Odnotowano różnice istotne statystycznie na korzyść grupy stosującej wortioksetynę w porównaniu do grupy stosującej agomelatynę w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego w badaniu, stanowiącego nasilenie depresji wg skali MADRS w okresach obserwacji:

- 8 tygodni: MD= -2,10 (95% CI: -3,47; -0,73);
- 12 tygodni: MD= -2,03 (95% CI: -3,46; -0,60).

Ponadto odnotowano wyższą szansę wystąpienia zarówno remisji, jak i odpowiedzi na leczenie na podstawie skali MADRS w grupie stosującej wortioksetynę w porównaniu do grupy stosującej agomelatynę:

- Remisja:
 - W okresie obserwacji 8 tygodni: wyższa szansa o 63%: OR= 1,63 (95% CI: 1,12; 2,37), RD=11,02 (95% CI: 2,66; 19,37), NNT= 9,08 (95% CI: 5,16; 37,63);
 - W okresie obserwacji 12 tygodni: wyższa szansa o 89%: OR=1,89 (95% CI: 1,32; 2,37), RD=15,74 (7,03; 24,44); NNT=6,35 (95% CI: 4,09; 14,21).
- Odpowiedź na leczenie:
 - W okresie obserwacji 8 tygodni: wyższa szansa o 78%: OR= 1,78 (95% CI: 1,24; 2,55), RD= 14,21 (95% CI: 5,5; 22,91), NNT=7,04 (95% CI: 4,36; 18,18);
 - W okresie obserwacji 12 tygodni: wyższa szansa o 82%: OR=1,82 (95% CI: 1,26; 2,63), RD=13,82 (95% CI: 5,28; 22,27), NNT=7,23 (95% CI: 4,49; 18,60).

W odniesieniu do drugorzędowych punktów końcowych wyniki potwierdzają wyższość wortioksetyny nad agomelatyną w ramach większości punktów zarówno po 8 jak i 12 tyg. obserwacji. Odnotowano różnice istotne statystycznie na korzyść wortioksetyny w odniesieniu do: 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.

Porównanie pośrednie (badania REVIVE, Kasper 2013, STAR*D)

Odpowiedź na leczenie

Odnotowano różnice istotne statystycznie w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie definiowanej jako:

- >50% poprawa wartości HAM-D w stosunku do wartości początkowej: blisko 3-krotnie wyższa szansa wystąpienia w grupie WOR vs SER: OR=2,97 (95% CI: 1,45; 6,09), RD=26,20 (95% CI: 9,45; 42,95);
- >50% poprawa wartości QIDS-SR-16 w stosunku do wartości początkowej: ponad 2,5-krotnie wyższa szansa wystąpienia w grupie WOR vs SER: OR=2,75 (95% CI: 1,21; 6,26), RD=24,67 (95% CI: 6,15; 43,19).

Remisja

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie dla pośrednich porównań WOR vs SER oraz WOR vs WEN w ramach remisji zdefiniowanej jako:

- całkowity wynik MADRS ≤ 10 ;
- całkowity wynik wg HAM-D ≤ 7 .

Bezpieczeństwo

Porównanie bezpośrednie

Odnotowano wyższą o 93% szansę wystąpienia nudności w grupie stosującej WOR w porównaniu do grupy stosującej AGO: OR=1,39 (95% CI: 1,11; 3,36), RD=7,11 (95% CI: 1,31; 12,92).

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w odniesieniu do: zdarzeń niepożądanych (AEs, adverse events) związanych z leczeniem, przerwania leczenia z powodu AEs, ciężkich AEs, przerwania leczenia z powodu poważnych AEs, zgonów.

Profil bezpieczeństwa obu technologii był podobny pod kątem występowania: bólów głowy, zawrotów głowy czy senności (brak różnic istotnych statystycznie).

Porównanie pośrednie (badania REVIVE, Kasper 2013, STAR*D)

Odnotowano niższą o 84% szansę przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w grupie stosującej WOR w porównaniu do:

- grupy stosującej SER: OR=0,16 (95% CI: 0,04; 0,71), RD=-12,33 (95% CI: -21,46; 3,20);
- grupy stosującej WEN: OR=0,16 (95% CI: 0,04; 0,71), RD=-12,52 (95% CI: -24,17; -0,87).

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Zgodnie z informacjami pochodzącymi z Charakterystyki Produktu Leczniczego Brintellix do działań niepożądanych obserwowanych:

- bardzo często ($\geq 1/10$) należą: nudności;
- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) należą: nietypowe sny, zawroty głowy, biegunka, zaparcia, wymioty, świąd włącznie z uogólnionym świądem.

Na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLW MiPB), Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (FDA) nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa.

Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem wpływającym na wiarygodność analizy jest fakt, że nie zostały odnalezione badania bezpośrednio porównujące wnioskowaną technologię lekową z komparatorami, które obecnie są najczęściej stosowane w praktyce klinicznej. Natomiast przeprowadzone porównania pośrednie związane są z licznymi 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;
- badania różniły się między sobą okresem obserwacji (REVIVE – 8 i 12 tyg., Kasper 2013 – 6 tyg., STAR*D – 14 tyg.);
- badania zostały przeprowadzone z zastosowaniem różnej metodyki i są nisko klasyfikowane w hierarchii doniesień naukowych:
 - badanie Kasper 2013 jest analizą *post-hoc* w podgrupach badań RCT, co zgodnie wytycznymi AOTMiT stanowi dowód o ograniczonej wiarygodności,
 - badanie STAR*D jest badaniem bez zaślepienia, co może mieć znaczący wpływ na sposób interpretacji wyników przez badaczy.
- stwierdzono także różnice w zakresie populacji pacjentów uczestniczącej w badaniach (populacja w badaniu Kasper 2013 jest szersza niż w innych badaniach – inna populacja w badaniu Kasper niż w PICOS - pacjenci, którzy stosowali leki przeciwdepresyjne w roku poprzedzającym włączenie do badania).

Tym samym należy wskazać, że badania włączone do porównania pośredniego charakteryzowały się znaczną heterogenicznością, co istotnie ogranicza wnioskowanie na podstawie dokonanego porównania.

Należy mieć również na uwadze, że agomelatyna, dla której odnaleziono bezpośrednie porównanie z wortioksetyną, ma niewielki udział w rynku leków refundowanych we wnioskowanym wskazaniu.

Dodatkowo na niepewność przedstawionych wyników wpływają następujące aspekty:

- W badaniach Kasper 2013 oraz STAR*D nie przedstawiono szczegółowych informacji na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania;
- Wątpliwości dotyczące interpretacji w zakresie istotności statystycznej różnic:
 - W porównaniu pośrednim w zakresie remisji wg wnioskodawcy parametr RD pokazuje istotną statystycznie przewagę wortioksetyny 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;
 - 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.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Aktualnie próg opłacalności wynosi 139 953 zł (3 x 46 651 zł).

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

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (ang. *cost-utility analysis*, CUA). Oszacowania przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ + pacjent) w rocznym horyzoncie czasowym. W analizie uwzględniono koszty takie jak: koszty substancji czynnych, koszty stanów zdrowia i zdarzeń niepożądanych.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy dla wariantu podstawowego stosowanie leku Brintellix w miejsce każdego z komparatorów wiąże się z ujemną wartością ICUR, w związku z czym stosowanie WOR jest technologią [redacted] zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i perspektywy wspólnej, niezależnie od uwzględnienia lub braku uwzględnienia [redacted].

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 progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, [redacted].

W ramach analizy wrażliwości przetestowano opcjonalny zestaw użyteczności, jednak wyniki analizy nie zmieniły się – wortioksetyna była terapią [redacted] wobec komparatorów.

Ograniczenia

Należy mieć na uwadze, że analiza ekonomiczna została oparta o dane pochodzące z analizy klinicznej, zatem charakteryzuje się podobnymi ograniczeniami. W związku z powyższym podstawowym ograniczeniem analizy ekonomicznej jest fakt, że nie opiera się o bezpośrednie porównania wertioksetyny z sertralina oraz wenlafaksyną.

Kolejnym ograniczeniem jest fakt, że w przypadku niepowodzenia leczenia wertioksetyną lub komparatorami, założono terapię o charakterystyce wynikającej ze średniej skuteczności i bezpieczeństwa leków przeciwdepresyjnych, na podstawie badania STAR*D.

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

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

Ze względu na brak randomizowanych badań klinicznych prównujących bezpośrednio wnioskowaną technologię z sertralina oraz wenlafaksyną, zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ustawy o refundacji.

Ceny zbytu netto zgodne z art. 13:

- dla porównania z sertralina:
 - perspektywa NFZ – [redacted];
 - perspektywa wspólna – [redacted].
- dla porównania z wenlafaksyną:
 - perspektywa NFZ – [redacted];
 - perspektywa wspólna – [redacted].

Zaproponowany [redacted] nie miał wpływu na powyższą cenę.

Oszacowane ceny wynikające z art. 13 są znacznie niższe niż proponowana cena zbytu netto.

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

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

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

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

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

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

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej w 2 letnim horyzoncie czasowym. Oszacowana przez wnioskodawcę populacja docelowa wynosi:

- 10 946 pacjentów w 1 roku;
- 12 071 pacjentów w 2 roku;

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że finansowaniu wnioskowanej technologii ze środków publicznych na proponowanych zasadach towarzyszyć będzie wzrost wydatków o:

- z perspektywy NFZ:
 - W 1 roku funkcjonowania:
 - [redacted] PLN;
 - [redacted] PLN.
 - W 2 roku funkcjonowania:
 - [redacted] PLN;
 - [redacted] PLN.
- z perspektywy wspólnej:
 - W 1 roku funkcjonowania:
 - [redacted] PLN;
 - [redacted] PLN.
 - W 2 roku funkcjonowania:
 - [redacted] PLN;
 - [redacted] PLN.

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

- 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;
- udziałów wortioksetyny w scenariuszu nowym: przyjęto skrajne odsetki udziałów wortioksetyny w całkowitym rynku leków przeciwdepresyjnych wśród krajów o zbliżonym PKB.

W wariancie minimalnym [redacted]
[redacted] wynoszą:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
W wariantach maksymalnym [redacted]
[redacted] wynoszą:

Ograniczenia

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.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

W związku z ograniczeniami dot. wnioskowania na podstawie analizy klinicznej, a co za tym idzie również analizy ekonomicznej wykonanej techniką użyteczności kosztów, uwzględniającej niepewne efekty zdrowotne z analizy klinicznej, [redacted].

Uwagi do programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

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.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 13 wytycznych klinicznych dotyczących leczenia depresji:

- NHS 2018 (National Health Service) – Wielka Brytania;
- PTP 2018 (Polskie Towarzystwo Psychiatryczne – Polska);
- PTP/PTMR/KLR 2017 (Polskie Towarzystwo Psychiatryczne/Polskie Stowarzyszenie Medycyny Rodzinnej/Kolegium Lekarzy Rodzinnych) – Polska;
- VA/DoD 2016 (Department of Veterans Affairs/Department of Defense) – Stany Zjednoczone;
- CANMAT 2016 (Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments) – Kanada;
- Dudek 2015 (Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych) – Polska;
- BAP 2015 (British Association for Psychopharmacology) – Wielka Brytania;
- RANZCP 2015 (Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists) – Australia, Nowa Zelandia;
- SHN 2014 (Spanish SHN, Ministry of Health and Consumer Affairs) – Hiszpania;
- NICE 2013 (National Institute for Health and Care Excellence) – Wielka Brytania;
- WFSBP 2013 (World Federation of Societies of Biological Psychiatry) – międzynarodowe;
- Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego 2019.

W wytycznych RANZCP 2015 wortioksetyna 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 wortioksetynę 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 wortioksetynę. W standardy leczenia farmakologicznego Dudek 2015, wortioksetyna jest wymieniana jako nowy lek, który wykazuje pozytywne działanie zarówno w leczeniu depresji, jak i zaburzeń poznawczych. Wytyczne BAP 2015 opisują, że wortioksetyna była bardziej skuteczna niż agomelatyna u pacjentów nieodpowiadających na leczenie lekami SSRI/SNRI. Wytyczne SHN 2014, NICE 2013 oraz WFSBP 2013 nie wymieniają wortioksetyny. Ponadto, w Stanowisku PTP 2018, eksperci uznają za zasadne objęcie wortioksetyny refundacją.

Odnaleziono 8 rekomendacji refundacyjnych:

- NCPE 2016 (National Centre for Pharmacoeconomics) – Irlandia;
- SMC 2016 (Scottish Medicines Consortium) – Szkocja;
- IQWiG/G-BA 2015 (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) – Niemcy;
- NICE 2015/2018 (National Institute for Health and Care Excellence) – Wielka Brytania;
- HAS 2015 (Haute Autorité de Santé) – Francja;
- PBAC 2014 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) – Australia;
- AWMSG 2014 (All Wales Medicines Strategy Group) – Walia;
- Zorginstituut Nederland 2014 – Holandia.

Spośród odnalezionych rekomendacji 6 było pozytywnych (SMC 2016, NICE 2015, IQWiG/G-BA 2015, HAS 2015, Zorginstituut Nederland 2014 oraz AWMSG, który przyjmuje rekomendację NICE) i 2 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), zaś 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 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).

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.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 04.01.2019 r. Ministra Zdrowia (znaki pisma: PLR.4600.4267.2018.2.KK), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Brintellix (wortioksetyna), 10 mg, tabletki powlekane, 28 tabl., EAN: 5702157142187 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), na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych

(Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 26/2019 z dnia 1 kwietnia 2019 roku w sprawie oceny leku Brintellix (wortiooksetyna) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 26/2019 z dnia 1 kwietnia 2019 roku w sprawie oceny leku Brintellix (wortiooksetyna) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych
2. Raport nr nr OT.4330.2.2019. 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